



2024 Том / Volume XII

№ 2

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

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



Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

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

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

Ответственный секретарь: Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Л.Г., кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ).

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

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 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. Дата подписания в печать 25.11.2024; выход в свет 10.12.2024

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 «Бюро новостей»,
355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

Volume XII, Issue 2, 2024

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, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Ksenia N. Koryanova Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Editorial Board

Vladimir A. Kurkin Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia

Elena I. Sakanyan Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Iwona Wawer PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Roman A. Khanfer`yan Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

Igor A. Narkevich Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Svetlana N. Egorova Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia

Somasundaram Subramanian MD, Russia/India

Executive Editor: Ekaterina S. Mischenko, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Translator: Lubov G. Davydenko, Candidate of Sciences (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

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

Publisher and 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 "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000

© Volgograd State Medical University, 2024

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2024

© Authors, 2024



СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

<i>Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева</i> Влияние полиморфизма <i>C-344T</i> гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование92	<i>E.V. Rebrova, E.V. Shikh, N.B. Lazareva</i> Effect of <i>C-344T</i> polymorphism of aldosterone synthase gene on variability of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers: open randomized controlled clinical trial92
<i>Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов</i> Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа105	<i>Yi Wang, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, V.S. Shchekin, K.A. Zavadich, S.S. Sologova, L.V. Kornopoltseva, I.D. Krylova, I.R. Abdurakhmonov, M.M. Galagudza, A.V. Samorodov</i> Method for assessing myocardial damage under conditions of perfusion of an isolated heart according to the Langendorff method105
<i>Т.О. Острикова, Н.Г. Богомолов, П.Ю. Мильников, А.В. Щулькин, И.В. Черных</i> Разработка и валидация методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина в экстрактах из кожуры клубней картофеля клубненосного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии117	<i>T.O. Ostrikova, N.G. Bogomolov, P.Y. Mylnikov, A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh</i> Development and validation of methods for quantitative determination of α -solanine, α -chaconine, solanidine in extracts from potato tuber peels BY High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry117
<i>Д.В. Куркин, Ю.С. Князева, О.В. Иванова, Ю.А. Колосов, Ю.В. Горбунова, Д.А. Бакулин, И.С. Крысанов, Д.Л. Клабукова, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Н.А. Лычева, В.Н. Шоич, В.В. Неёлова, Е.В. Павлова, Е.И. Морковин, Е.А. Калашникова, А.Б. Босенко, Д.З. Зязикова, Р.Э. Мусаев, А.Г. Гаджиев, Б.М. Габриелян, А.А. Агамирова, В.И. Петров</i> Анализ российского рынка труда фармацевтических работников за 2019–2022 гг.131	<i>D.V. Kurkin, Yu.S. Knyazeva, O.V. Ivanova, Yu.A. Kolosov, Yu.V. Gorbunova, D.A. Bakulin, I.S. Krysanov, D.L. Klabukova, M.A. Javakhyan, V.I. Zvereva, N.A. Lycheva, V.N. Shoich, V.V. Neyolova, E.V. Pavlova, E.I. Morkovin, E.A. Kalashnikova, A.B. Bosenko, D.Z. Zyazikova, R.E. Musaev, A.G. Gadzhiev, B.M. Gabrielyan, A.A. Agamirova, V.I. Petrov</i> Analysis of Russian pharmaceutical specialists labor market for 2019–2022131

ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.А. Абрамова</i> Спирамицин: прошлое и будущее антибиотика с плеiotропными эффектами в терапии внебольничных инфекций150	<i>O.I. Butranova, S.K. Zyryanov, A.A. Abramova</i> Spiramycin: The past and future of an antibiotic with pleiotropic effects in the therapy of community-acquired infections150
<i>Д.С. Юрочкин, Д.Д. Мамедов, С.Э. Эрдни-Гаряев, А.В. Яруткин, В.Л. Багирова, П.С. Гурьянов, О. Лудий, В. Ли</i> Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов172	<i>D.S. Yurochkin, D.D. Mamedov, S.E. Erdni-Garyayev, A.V. Yarutkin, V.L. Bagirova, P.S. Guryanov, O. Luidiy, V. Li</i> Review of BRICS regulatory practices in the field of drugs compounding172

УДК 618.3-008.6



Влияние полиморфизма C-344T гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева

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

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Получена 01.02.2024

После рецензирования 30.05.2024

Принята к печати 15.08.2024

Эффективность антигипертензивной терапии может быть ассоциирована с генетическими факторами, которые влияют не только на степень повышения артериального давления, но и определяют межиндивидуальную вариабельность ответа на антигипертензивное лечение.

Цель. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма гена, кодирующего альдостерон синтазу, или C-344T полиморфизм.

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1–2 степени (141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин) в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом распределены по группам лечения ирбесартаном и валсартаном в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Через 3 недели фармакотерапии определяли наличие генетического полиморфизма rs1799998 (C-344T) гена альдостерон синтазы CYP11B2 и определения минимальной равновесной концентрации блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА).

Результаты. Гомозиготы TT в группе ирбесартана характеризовались более низким уровнем достижения целевых цифр артериального давления (АД) через 3 недели фармакотерапии и более высокой частотой возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии по сравнению с генотипами СТ и ТТ. Среди пациентов, принимавших валсартан, носители генотипа TT характеризовались более высокой частотой достижения целевых цифр АД через 3 недели фармакотерапии по сравнению с генотипами CC ($p < 0,001$) и СТ ($p = 0,084$). При этом достижение целевых цифр АД по результатам показателей измерения офисного АД и суточного мониторирования АД (СМАД) на момент окончания исследования не было достоверно взаимосвязано с генотипом CYP11B2 C-344T как при назначении ирбесартана ($p > 0,999$), так и валсартана ($p = 0,149$). Выявлена тенденция к несколько более выраженному уменьшению дневной ЧСС у гетерозигот, принимавших ирбесартан, в среднем на 1,9 уд/мин по сравнению с гомозиготами CC ($p = 0,059$). Гетерозиготы СТ, принимавшие валсартан, характеризовались менее выраженным уменьшением ЧСС в среднем на 1,4 уд/мин по сравнению с гомозиготами TT ($p = 0,045$). При этом минимальная концентрация препарата не была статистически значимым медиатором эффектов ($p = 0,484$ и $p = 0,736$ соответственно).

Заключение. При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа TT по C-344T гена CYP11B2 для оптимизации достижения целевых цифр АД целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; альдостерон синтаза; CYP11B2; C-344T полиморфизм

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия; C-344T – генетический полиморфизм rs1799998 гена альдостерон синтазы CYP11B2; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II; АД – артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛС – лекарственное средство; АГП – антигипертензивные препараты; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; GWAS – полногеномный поиск ассоциаций; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; I/D полиморфизм – инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЭКГ – электрокардиография; ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма; АГТ – антигипертензивная терапия; НЛР – нежелательная лекарственная реакция.

Для цитирования: Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева. Влияние полиморфизма C-344T гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):92-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104

© Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева, 2024

For citation: E.V. Rebrova, E.V. Shikh, N.B. Lazareva. Effect of C-344T polymorphism of aldosterone synthase gene on variability of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers: open randomized controlled clinical trial. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2):92-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104

Effect of C-344T polymorphism of aldosterone synthase gene on variability of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers: open randomized controlled clinical trial

E.V. Rebrova, E.V. Shikh, N.B. Lazareva

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

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Received 01 Feb 2024

After peer review 30 May 2024

Accepted 15 Aug 2024

The effectiveness of the antihypertensive therapy may be associated with genetic factors that affect not only the degree of a blood pressure elevation but also predetermine an interindividual variability in response to the antihypertensive treatment. **The aim** of the work was to study pharmacodynamic indices of the effectiveness of therapy with angiotensin II receptor blockers (ARBs) in the form of monotherapy and as a part of combined drugs in patients with an arterial hypertension (AH) depending on genetic features of patients – a polymorphism of the gene encoding aldosterone synthase, the C-344T polymorphism.

Materials and methods. The study included 179 patients of the Moscow region with a newly diagnosed 1–2-degree AH (141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men) aged from 32 to 69 years who had been randomly allocated to treatment groups with irbesartan and valsartan in the form of the mono- or combined therapy with hydrochlorothiazide by simple randomization. After 3 weeks of pharmacotherapy, the presence of the genetic rs1799998 (C-344T) polymorphism of the aldosterone synthase gene, CYP11B2, and the minimum equilibrium concentration of angiotensin receptor blockers (ARBs) were determined.

Results. TT homozygotes in the irbesartan group were characterized by a lower level of the blood pressure (BP) target achievement after 3 weeks of pharmacotherapy and a higher frequency of the need to intensify the antihypertensive therapy compared with CT and TT genotypes. Among the patients taking valsartan, the carriers of the TT genotype were characterized by a higher frequency of achieving the target BP after 3 weeks of pharmacotherapy compared to the CC ($p < 0.001$) and CT genotypes ($p = 0.084$). Herewith, at the end of the study, according to the results of the office BP measurement and daily BP monitoring (DBPM), the achievement of the target BP values was not significantly associated with CYP11B2 C-344T genotype in both irbesartan ($p > 0.999$) and valsartan ($p = 0.149$). There was a trend toward a slightly more pronounced decrease in the daytime HR in the heterozygotes receiving irbesartan by a mean of 1.9 bpm compared to the CC homozygotes ($p = 0.059$). The CT heterozygotes taking valsartan, were characterized by a less pronounced decrease in the HR by a mean of 1.4 bpm compared to the TT homozygotes ($p = 0.045$). Moreover, the minimum drug concentration was not a statistically significant mediator of the effects ($p = 0.484$ and $p = 0.736$, respectively).

Conclusion. When personalizing the AH therapy in the patients of the Moscow region, to optimize the achievement of the target BP, the carriers of the TT genotype C-344T on the CYP11B2 gene should be recommend valsartan as the starting therapy of ARBs in the form of the mono- or bicomponent therapy depending on the AH degree.

Keywords: arterial hypertension; aldosterone synthase; CYP11B2; C-344T polymorphism

Abbreviations: AH – arterial hypertension; C-344T – genetic polymorphism rs1799998 of the aldosterone synthase CYP11B2 gene; ARBs – angiotensin II receptor blockers; BP – blood pressure; DBPM – Daily BP monitoring; HR – heart rate; AHDs – antihypertensive drugs; SNP – single nucleotide polymorphism; GWAS – genome-wide association studies; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; I/D polymorphism – insertion-deletion polymorphism; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; ACE – angiotensin-converting enzyme; ECG – electrocardiography; BMI – body mass index; BA – bronchial asthma; AHT – antihypertensive therapy; ADR – adverse drug reaction.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является полигенным наследственным заболеванием и одним из главных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых событий [1–3]. Распространённость АГ неуклонно растёт во всём мире. По оценкам разных авторов предполагается, что численность населения, страдающего АГ, в течение следующих 20 лет вырастет на 60%, что составит более 1,5 млрд человек [4–8].

Генетическая структура, способная оказывать влияние на уровень артериального давления (АД) в настоящее время включает более 30 генов, причем редкие их варианты приводят к моногенным формам гипертензии или гипотонии, а более

1477 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) связаны с фенотипическим влиянием на уровень АД. Большинство SNP, идентифицированных в общегеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) как связанные с фенотипом АД, демонстрируют плейотропные ассоциации, изучение которых поможет понять лежащие в их основе биологические пути [9].

Альдостерон – основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников. Синтезируется из холестерина в ответ на увеличение уровня ангиотензина II или уровня калия в плазме крови. Альдостерон стимулирует канальцевую реабсорбцию катионов натрия, анионов хлора и экскрецию катионов калия, повышает способность

тканей удерживать воду, что способствует переходу жидкости и натрия из сосудистого русла в ткани. Синтез альдостерона осуществляется под действием фермента альдостерон синтазы, кодируемой геном *CYP11B2* (англ. «cytochrome P450», «family 11», «subfamily B», «polypeptide 2»), локализованном на 8-й хромосоме в локусе 8q21–q22 [10, 11].

Для гена *CYP11B2* было обнаружено около 227 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые могут быть связаны с усилением транскрипции *CYP11B2*, повышением продукции альдостерона и прогрессированием многих сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в настоящее время изучено только несколько SNP. Наиболее широко извещен *C-344T* полиморфизм (*rs id 1799998*; замена цитозина на тимидин в 5' промотерной зоне гена *CYP11B2*, положение –344) [12, 13]. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдостерон синтазы. Аллель *T* приводит к усилению продукции альдостерона, что в свою очередь связано с артериальной гипертензией, фиброзом и гипертрофией миокарда, риском гипертензивных осложнений беременности, развитием эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек [14–16].

Персонализированная фармакотерапия АГ, основанная на генетических вариациях генов, ответственных за функцию метаболических ферментов лекарственных средств (ЛС); генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС; генов, связанных с переносчиками ЛС; позволит повысить эффективность фармакотерапии АГ у пациентов, регулярно получающих антигипертензивные препараты (АГП) в соответствии с клиническими рекомендациями и при этом не достигающих целевых значений АД [17–20].

ЦЕЛЬ. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма гена, кодирующего альдостерон синтазу, или *C-344T* полиморфизм

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в которое было включено 179 пациентов, проживающих в Московском регионе с впервые выявленной АГ 1–2 степени. Пациентов составили 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст – 58,2±6,4, медианный возраст 60 (57–63 лет) [21, 22].

Процедура рандомизации

Все пациенты, включённые в исследование, были распределены по группам методом простой рандомизации (метод конвертов).

Критерии соответствия

Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1–2 степени; возраст от 18 до 74 лет; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации.

Критерии невключения пациентов в исследование: АГ 3-й степени; неконтролируемая АГ; артериальная гипотензия; повышенная чувствительность к ирбесартану и валсартану или вспомогательным компонентам препарата; активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз более чем в 3 раза; печеночная недостаточность (классы А и В по шкале Чайлд-Пью); хроническая болезнь почек 4–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин); сахарный диабет в стадии декомпенсации; беременность и период лактации; возраст до 18 лет и старше 75 лет; пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, ангионевротический отёк, включая отёк Квинке; при лечении препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в том числе ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); одновременное применение алискирена и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; установленный диагноз злокачественного новообразования на момент включения в исследование; необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и/или препаратов, метаболизирующихся цитохромом *P-450 CYP2C9*, которые могут повлиять на эффективность и профиль безопасности ирбесартана.

Критерии исключения: в процессе исследования ни один пациент не был исключен [21, 22].

Условия проведения

и продолжительность исследования

Набор пациентов осуществлялся в период с 1 июля 2021 по 28 августа 2022 гг. Поиск участников исследования проводился в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы, клинических базах кафедры клинической

фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России: ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина» ДЗМ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 ДЗМ».

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Программа клинико-инструментального обследования пациента включала в себя: сбор жалоб пациента, анамнеза (наличие факторов риска развития АГ, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр, биохимический анализ крови, офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) для исключения больных с нарушениями ритма или сопутствующими заболеваниями сердца, Эхо-КГ, суточное мониторирование АД (СМАД). Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя и определялось как среднее значение трех измерений, сделанных с интервалом через 1 мин. СМАД проводили при включении пациентов в исследование и через 3 мес терапии, оценивали значения стандартных дневных и ночных показателей: среднее значение, вариабельность систолического АД (САД), систолического АД (ДАД), АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Через 3 недели после включения в исследование у пациентов проводили забор крови для определения генетического полиморфизма *rs1799998 (C-344T)* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* и определения минимальной равновесной концентрации БРА. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 месяца терапии. СМАД выполняли пациентам при включении в исследование и через 3 месяца терапии [21, 22].

Методы регистрации исходов

Определение генетического полиморфизма *rs1799998 (C-344T)* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-Скрин» (ЗАО НПК «Синтол», Россия).

Определение концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови проводили с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple

Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies, США) с использованием стандартных калибровочных растворов с концентрациями 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл, трифторуксусной кислоты, ацетонитрила и воды очищенной Milli-Q для ВЭЖХ. Дополнительное оборудование включало аналитические весы ME54 (Mettler Toledo, Швейцария), одноканальные механические дозаторы с варьируемым объемом 100–1000 мкл и 20–200 мкл (Thermo Scientific серии Блэк, США), центрифуга Eppendorf (Германия), колонка ВЭЖХ ZORBAX Eclipse plus C-18, размером 50×2,1 мм, 1,7 мкм (Agilent Technologies, США).

Исследуемые группы

Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) и были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов). Участники исследования получали БРА (ирбесартан и валсартан) в монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом в течение 3-х месяцев. Так 83 пациента, включенных в исследование, получали ирбесартан 150 мг 1 р/сут, 32 из них находились на монотерапии ирбесартаном, а 51 пациент получал комбинированную терапию – ирбесартан 150 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг. Для 96 пациентов был назначен валсартан, 8 из них получали монотерапию валсартаном 80 мг 1 р/сут, а 88 пациентам была назначена комбинированная терапия – валсартан 80 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг. При достижении целевых цифр АД через 3 недели терапии (<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.) пациенты продолжали соблюдать назначенную терапию в течение 3-х месяцев лечения. При недостаточном контроле цифр АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана в 2 раза в составе моно- или комбинированной терапии.

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для количественных переменных без выраженной асимметрии условных выборочных распределений представлены в виде среднего (\pm стандартное отклонение, SD), для количественных переменных с выраженной асимметрией (абсолютное значений коэффициента асимметрии >1,96) – в виде медианы [Q1; Q3]. Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). Для сравнения групп в

отношении качественных переменных использовали точный тест Фишера (в том числе с поправкой Холма при множественных попарных сравнениях). При сравнении двух независимых групп в отношении количественных переменных использовались *t*-тест Уэлча, тест Манна–Уитни, при сравнении трех групп – тест Краскела–Уоллиса и тест Данна с поправкой Холма при проведении попарных пост-хок сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемому равновесием Харди–Вайнберга, использовали тест хи-квадрат (χ^2).

Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). При наличии статистически значимой корреляции между количественными показателями проводили оценку регрессионных коэффициентов (с соответствующими 95% ДИ) в однофакторных регрессионных моделях. Для оценки силы и статистической значимости ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами, использовали однофакторные логистические регрессионные модели, оценка коэффициентов в которых проводилась с поправкой Firth (1993) для редких исходов.

При сравнительном анализе эффектов генотипов с изменениями показателей САД, ДАД и ЧСС использовали линейные регрессионные модели с включением термина взаимодействия между генотипом и применяемым препаратом и робастными SD регрессионных коэффициентов. Для оценки относительного вклада концентрации препаратов в качестве посредника (медиатора) выявленных эффектов генотипов, строили две линейные регрессионные модели: двухфакторная модель исхода с включением генотипа и концентрации и однофакторная модель концентрации в зависимости от генотипа, с помощью которых проводили оценку полного и частного эффектов генотипа и отношения коэффициентов (суммы коэффициентов) для расчета доли эффекта генотипа, опосредованной концентрацией (стандартная ошибка оценивалась с использованием непараметрического бутстрапа). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика изучаемых групп

В таблице 1 представлена демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов.

При сравнительном анализе нами было выявлено, что валсартан статистически значимо чаще назначался пациентам мужского пола ($p < 0,001$). Важно отметить, что пациенты были сопоставимы по возрасту ($p = 0,24$). Пациенты, получавшие валсартан, также имели статистически значимо больший ИМТ

и чаще имели ожирение 3-й степени ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой (БА; $p = 0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p = 0,044$).

Основной результат исследования

Всем пациентам был определен генотип по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*. По полученным данным частота носительства полиморфного аллеля *T* по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*, составила 192 (53,6%), в то время как гомозиготами по мутантному аллелю и носителями *TT* генотипа были 51 пациент (28,5%), а гетерозиготными представителями *CT* генотипа – 90 (50,3%) пациентов. Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* от теоретической, определяемой равновесием Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,003$, $p = 0,96$).

Значения минимальной равновесной концентрации ирбесартана у пациентов с *CC* генотипом по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* определяли на уровне 1788 (1633–2341) нг/мл, с *CT* генотипом – 1909 (1707–2346) нг/мл, с *TT* генотипом – 2476 (1969–2672) нг/мл. Средние значения минимальной равновесной концентрации валсартана у пациентов с *CC* генотипом по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* определялось на уровне 1380 (1172–1568) нг/мл, с *CT* генотипом – 1095 (740–1428) нг/мл, с *TT* генотипом – 688 (519–1562) нг/мл.

В таблице 2 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*.

Гомозиготы *TT* по полиморфному локусу *C-344T* гена *CYP11B2*, принимавшие ирберсартан, характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного САД через 3 недели терапии в среднем на 5,5 [95% ДИ: 0,2; 10,9] мм рт. ст. ($p = 0,042$); данный эффект не ассоциирован с величиной концентрации ($p = 0,708$).

На момент промежуточного этапа исследования, гетерозиготы, принимавшие валсартан, имели статистически значимо более выраженное снижение САД в среднем на 15,7 [95% ДИ: –21,9; –9,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p < 0,001$) и на 7,5 [95% ДИ: –13,4; –1,6] мм рт. ст. в сравнении с гомозиготами *TT* ($p = 0,009$). Гомозиготы *TT* характеризовались более выраженным снижением САД в среднем на 8,2 [95% ДИ: –15; –1,4] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p = 0,014$); данный эффект не ассоциирован с величиной концентрации ($p = 0,538$).

Таблица 1 – Демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан (n=83)	Валсартан (n=96)	p
Пол, n (%)	–	–	<0,001
женский	53 (63,9%)	88 (91,7%)	–
мужской	30 (36,1%)	8 (8,3%)	–
Возраст, лет	57 (±7,5)	59,3 (±5,1)	0,24
ИМТ, кг/м ²	29,4 (±5,4)	33,4 (±6,8)	<0,001
Ожирение	–	–	<0,001
нет	38 (45,8%)	44 (45,8%)	–
1 степени	29 (34,9%)	16 (16,7%)	–
2 степени	16 (19,3%)	20 (20,8%)	–
3 степени	0 (0%)	16 (16,7%)	–
Хронический гастрит, n (%)	10 (12%)	16 (17%)	0,382
Хронический тонзиллит, n (%)	7 (8,4%)	4 (4,2%)	0,236
БА, n (%)	2 (2,4%)	12 (13%)	0,012
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	8 (9,6%)	4 (4,2%)	0,144
Мигрень, n (%)	2 (2,4%)	4 (4,2%)	0,687
Болезнь Крона, n (%)	4 (4,8%)	0 (0%)	0,044
Псориаз, n (%)	2 (2,4%)	0 (0%)	0,214
Остеохондроз, n (%)	13 (16%)	12 (13%)	0,543

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма.

Таблица 2 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан			
	СС	СТ	ТТ	p*	СС	СТ	ТТ	p*
Δ офисного САД через 3 недели	-24,9 (±7,3)	-25,3 (±10,4)	-19,8 (±5,3)	0,026	-10,7 (±10,5)	-26,4 (±11,1)	-18,9 (±8,4)	<0,001
Δ офисного САД в конце исследования	-29,7 (±7,5)	-29,1 (±8,8)	-26,5 (±7,2)	0,287	-24,5 (±10,9)	-30,5 (±7,3)	-29 (±9,1)	0,039
Δ офисного ДАД через 3 недели	-18,3 (±7,6)	-20,2 (±7,9)	-14,6 (±9,3)	0,071	-10,8 (±14,5)	-16,1 (±12,2)	-13,9 (±7,7)	0,073
Δ офисного ДАД в конце исследования	-23,9 (±9,8)	-25,4 (±7,3)	-23 (±8,8)	0,583	-23,3 (±10,3)	-20,5 (±6,8)	-24,3 (±9,6)	0,271
Δ офисной ЧСС через 3 недели	-1,9 (±4,2)	-3,4 (±3,3)	-2,6 (±3,6)	0,412	-4,2 (±4,1)	-1,6 (±7)	-5,7 (±4,4)	0,06
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-2,3 (±5,2)	-3,6 (±3,6)	-2,7 (±4,6)	0,819	-5,5 (±5)	-4,5 (±4,1)	-5,7 (±4,3)	0,525
Достижение целевого АД через 3 недели	9/14 (64,3%)	30/46 (65,2%)	12/23 (52,2%)	0,53	4/24 (16,7%)	20/44 (45,5%)	20/28 (71,4%)	<0,001
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	5/14 (35,7%)	13/46 (28,3%)	11/23 (47,8%)	0,262	20/24 (83,3%)	20/44 (45,5%)	16/28 (57,1%)	0,009
Δ среднего дневного САД	-27,6 (±6,7)	-28,5 (±9,5)	-27 (±6,5)	0,879	-31 (±6,2)	-32 (±7,7)	-27 (±4,4)	0,035
Δ среднего дневного ДАД	-29,9 (±5,1)	-30,3 (±6,2)	-31,1 (±5,9)	0,706	-30 (±6,6)	-27,2 (±5,6)	-29,9 (±5,8)	0,174
Δ средней дневной ЧСС	-0,4 (±2,4)	-2,3 (±2,2)	-1,3 (±3,4)	0,072	-3 (±2,1)	-1,9 (±2,4)	-3,3 (±2,5)	0,042
Δ среднего ночного САД	-17,9 (±5,5)	-17,4 (±9,4)	-15 (±6,9)	0,359	-19,7 (±6,8)	-17,1 (±7,2)	-17,4 (±8,7)	0,461
Δ среднего ночного ДАД	-24,9 (±5,3)	-25,8 (±5,6)	-25,1 (±5,9)	0,848	-27,3 (±6,5)	-24,5 (±6,2)	-28,7 (±3,6)	<0,001
Δ средней ночной ЧСС	-0,9 (±4,7)	-2,2 (±3,6)	-2,4 (±3,8)	0,742	-3,8 (±3)	-4,1 (±4,9)	-4,7 (±4,7)	0,408
Δ variability дневного САД	-5,5 (±3,5)	-6,1 (±3,5)	-5,9 (±3,7)	0,419	-8,2 (±0,4)	-8,3 (±0,4)	-8,4 (±0,6)	0,626
Δ variability дневного ДАД	-2,8 (±2,2)	-2,6 (±1,9)	-2,5 (±1,9)	0,756	-4,3 (±0,5)	-3,5 (±0,7)	-4 (±0,5)	<0,001
Δ variability ночного САД	-1,8 (±1,7)	-2 (±1,5)	-1,7 (±1,2)	0,713	-2,7 (±1)	-3 (±0,6)	-2,7 (±1,1)	0,196
Δ variability ночного ДАД	-0,8 (±0,7)	-0,7 (±0,7)	-0,7 (±0,8)	0,775	-1 (±0,4)	-1,3 (±0,6)	-1,4 (±0,7)	0,2
Достижение целевого АД в конце исследования	14/14 (100%)	43/44 (97,7%)	23/23 (100%)	>0,999	24/24 (100%)	40/44 (90,9%)	28/28 (100%)	0,149
НЛР (артериальная гипотензия)	0/14 (0%)	3/46 (6,5%)	0/23 (0%)	0,741	0/24 (0%)	4/44 (9,1%)	0/28 (0%)	0,149

Примечание: * полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения при p < 0,05. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; АГТ – антигипертензивная терапия; НЛР – нежелательная лекарственная реакция.

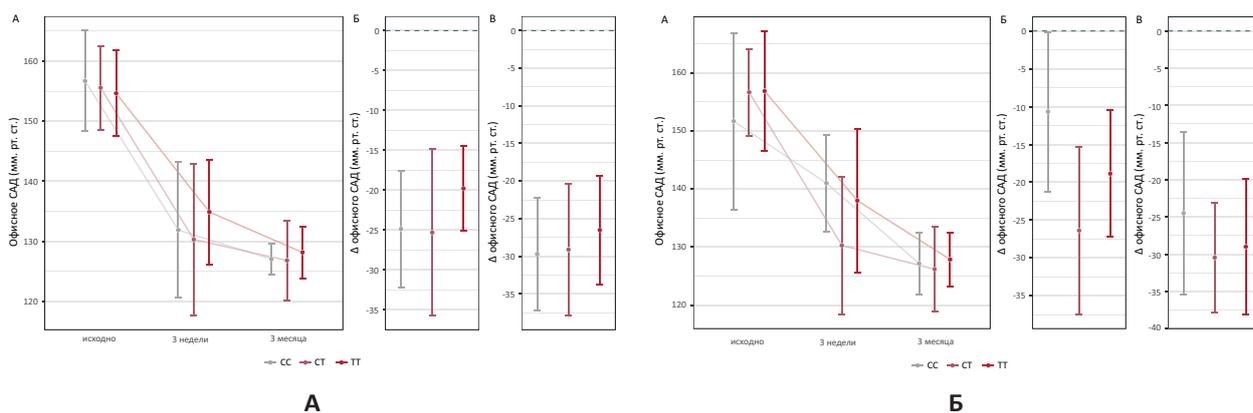


Рисунок 1 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; САД – систолическое артериальное давление.

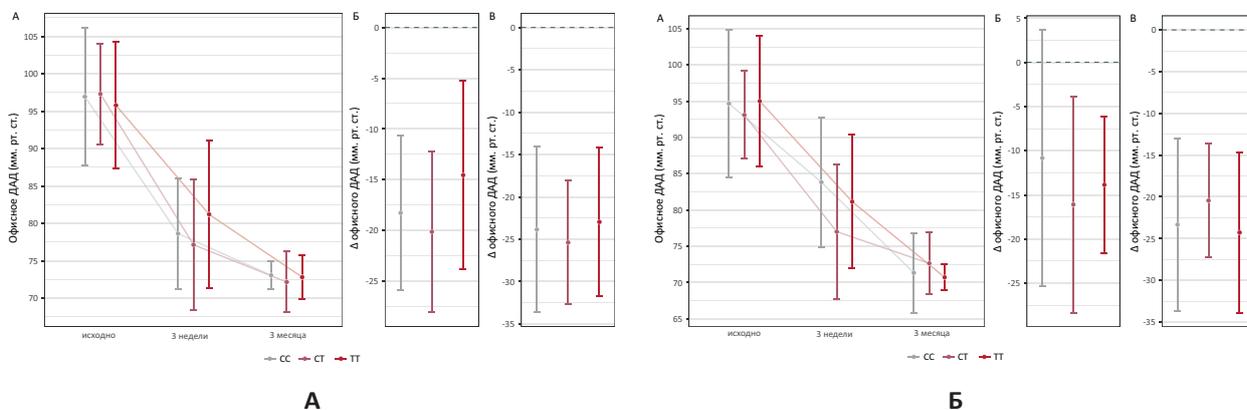


Рисунок 2 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; ДАД – диастолическое артериальное давление.

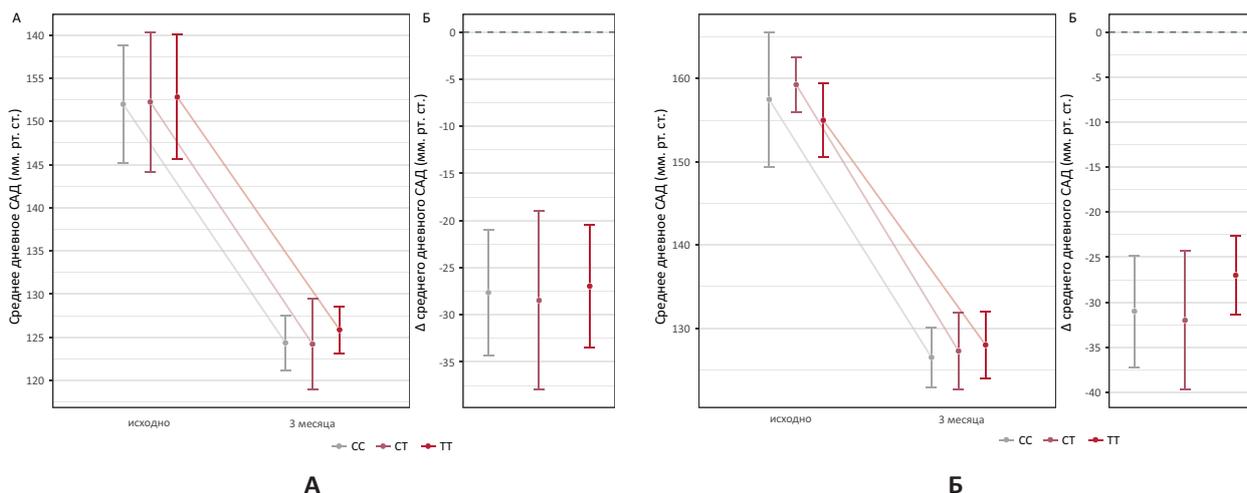


Рисунок 3 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; САД – систолическое артериальное давление.

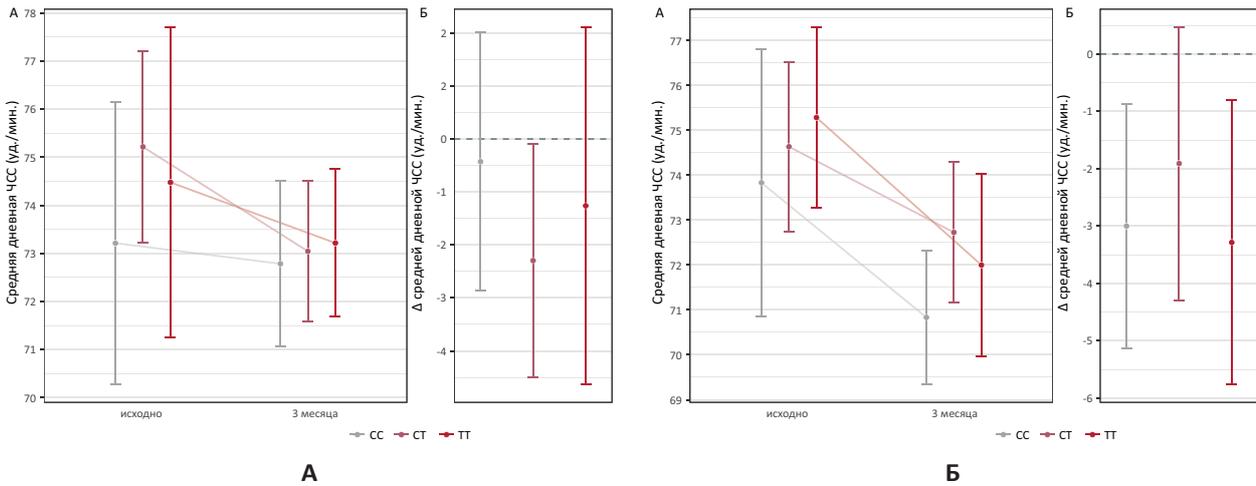


Рисунок 4 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; ЧСС – частота сердечных сокращений.

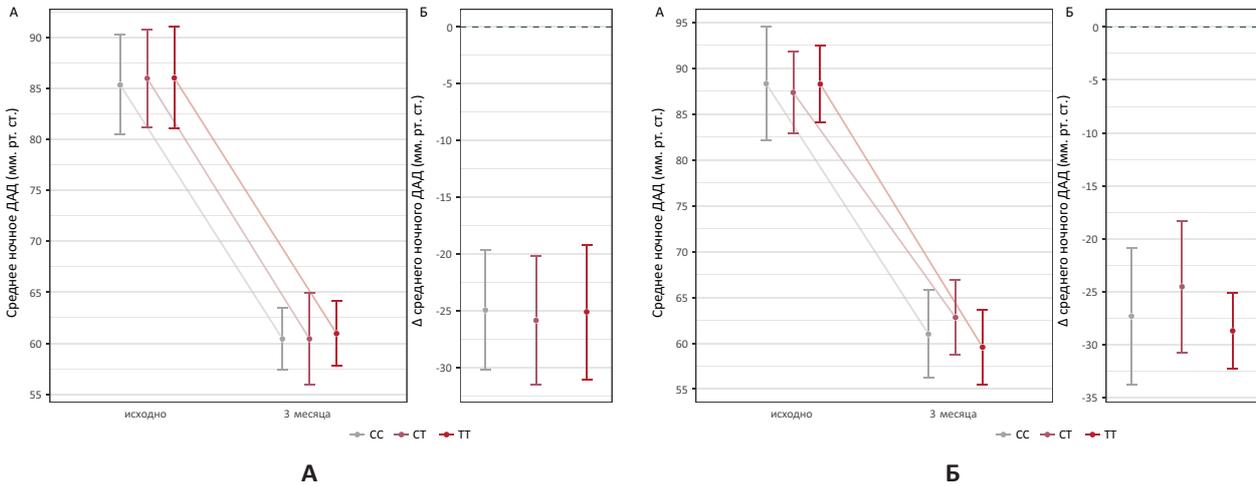


Рисунок 5 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; ДАД – диастолическое артериальное давление.

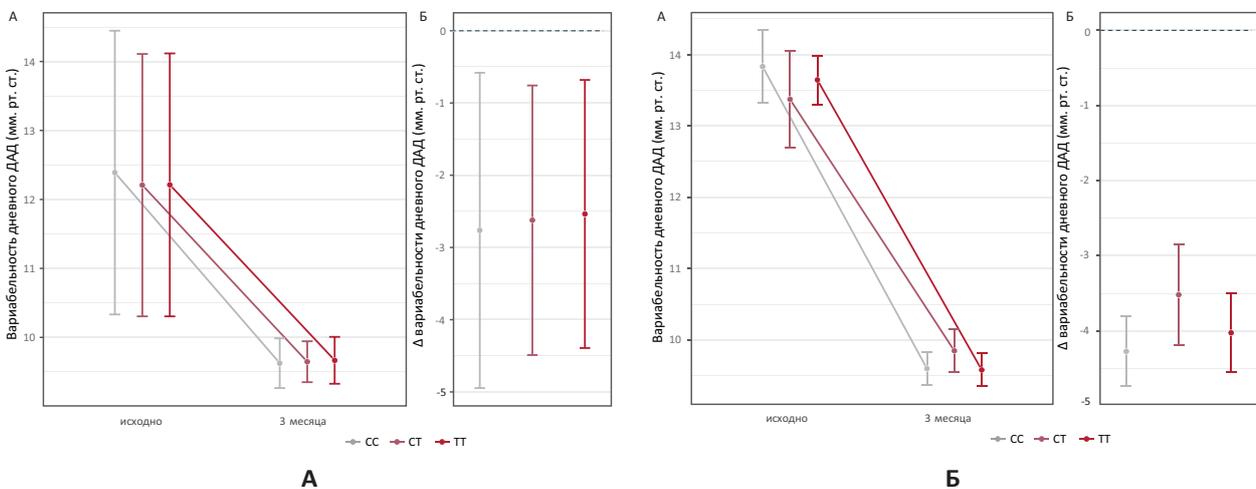


Рисунок 6 – Сравнительный анализ динамики вариабельности дневного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана.

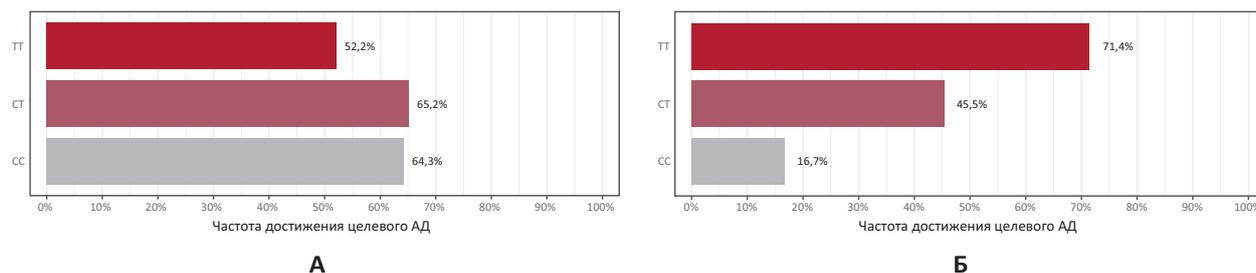


Рисунок 7 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; АД – артериальное давление.

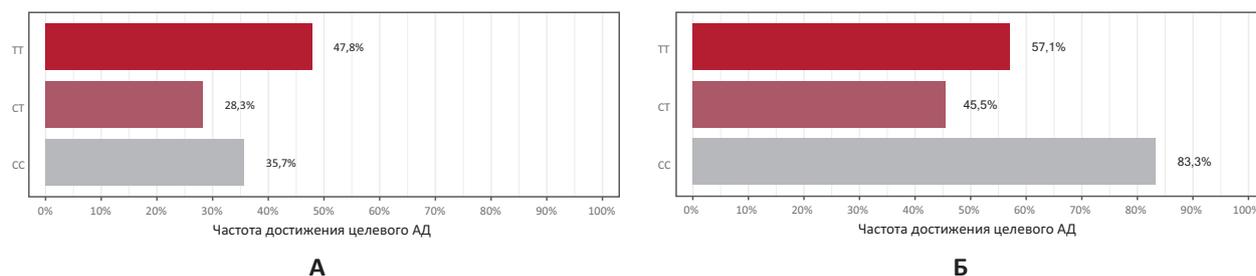


Рисунок 8 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; АД – артериальное давление.

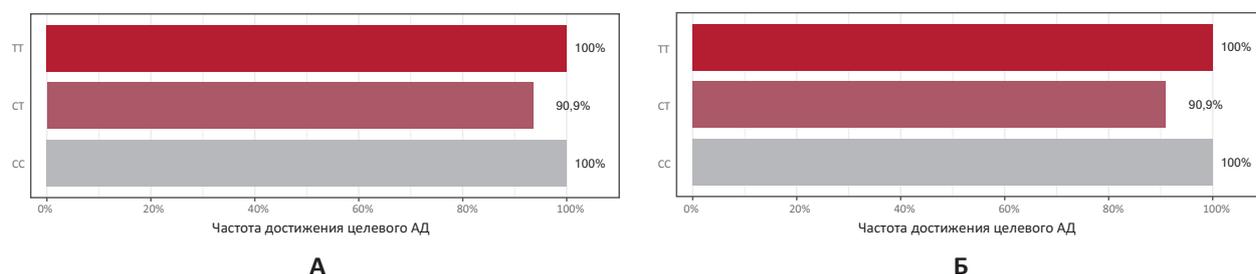


Рисунок 9 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД на конец исследования у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; АД – артериальное давление.

Статистически значимой ассоциации генотипа *CYP11B2* C-344T с эффектом ирбесартана на офисное САД в конце исследования выявлено не было ($p=0,287$). Гетерозиготы и гомозиготы TT, принимавшие валсартан, характеризовались более выраженным снижением офисного САД в конце исследования в среднем на 6 [95% ДИ: -11,3; -0,6] мм рт. ст. ($p=0,026$) и на 4,5 [95% ДИ: -10,4; 1,4] мм рт. ст. ($p=0,167$) по сравнению с гомозиготами CC; данный эффект не ассоциирован с величиной концентрации ($p=0,574$). Обобщённые данные представлены на рисунке 1.

При промежуточной оценке среди гомозигот TT, получавших ирбесартан, наблюдали статистически значимо менее выраженное в среднем на 5,6 [95% ДИ: 0,5; 10,6] мм рт. ст. снижение офисного ДАД по сравнению с гетерозиготами CT ($p=0,027$); эффект не ассоциирован с величиной равновесной концентрации препарата ($p=0,5$). Статистически

значимой ассоциации эффекта препаратов в отношении офисного ДАД с генотипом не выявлено ($p=0,583$ и $p=0,271$ соответственно; рис. 2).

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную САД в зависимости от генотипа *CYP11B2* C-344T выявлено не было ($p=0,879$). Гомозиготы TT, получавшие валсартан, характеризовались менее выраженным снижением дневного САД в среднем на 4 [95% ДИ: -0,3; 8,3] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами CC ($p=0,075$) и на 5 [95% ДИ: 1,3; 8,7] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,006$). Данный эффект не был ассоциирован со значением равновесной концентрации препарата ($p=0,868$; рис. 3).

Выявлена тенденция к несколько более выраженному уменьшению дневной ЧСС у гетерозигот по локусу *CYP11B2* C-344T, принимавших ирбесартан в среднем на 1,9 [95% ДИ: -3,8; 0,1] уд/мин по

сравнению с гомозиготами *CC* ($p=0,059$); данный эффект не ассоциирован со значением равновесной концентрации препарата ($p=0,484$). Гетерозиготы *CT*, принимавшие валсартан, характеризовались менее выраженным уменьшением ЧСС в среднем на 1,4 [95% ДИ: 0; 2,7] уд/мин по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,045$), при этом концентрация препарата также не была статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,736$; рис. 4).

Статистически значимой зависимостью влияния ирбесартана на среднее ночное ДАД с генотипом по локусу *CYP11B2 C-344T* выявлено не было ($p=0,848$). Гомозиготы *TT*, принимавшие валсартан, характеризовались более выраженным снижением ночного ДАД в среднем на 4,2 [95% ДИ: -7,4; -0,9] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,008$). Данный эффект не ассоциирован с величиной равновесной концентрации препарата ($p=0,7$; рис. 5).

Не выявлено статистически значимой связи вариабельности дневного ДАД с генотипом по локусу *CYP11B2 C-344T* среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,756$). Гетерозиготы, принимавшие валсартан характеризовались статистически значимо меньшим снижением дневного ДАД в среднем на 0,8 [95% ДИ: 0,4; 1,1] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p < 0,001$) и на 0,5 [95% ДИ: 0,1; 0,9] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,003$). Данный эффект не ассоциирован со значением равновесной концентрации препарата ($p=0,642$; рис. 6).

Не выявлено статистически значимой ассоциации частоты достижения целевого АД при промежуточной оценке и необходимости увеличения дозы у пациентов, принимавших ирбесартан ($p=0,53$ и $p=0,262$ соответственно). Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип *TT* характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при промежуточной оценке по сравнению с генотипами *CC* ($p < 0,001$) и *CT* ($p=0,084$). Генотип *CC* также характеризовался более высокой частотой, по сравнению с гетерозиготами ($p=0,059$), и наибольшей необходимостью интенсификации АГТ ($p=0,009$). Достижение целевого АД в конце исследования не было статистически значимо ассоциировано с генотипом *CYP11B2 C-344T* при применении ирбесартана ($p > 0,999$) и валсартана ($p=0,149$; рис. 7–9).

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении распределения частот генотипов по генетическому полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*, которая катализирует реакцию синтеза альдостерона, были получены следующие результаты: генотип *CC* определялся у 38 больных, что соответствует 21,2% выборки, генотип *CT* – у 90 (50,3%) пациентов и генотип *TT* – у 51 (28,5%). Частота аллеля *C* составила 166 (46,4%), аллеля *T* – 192 (53,6%).

В исследовании Х. Ji и соавт. [23], проведенном в Китае, в которое было включено 345 пациентов с АГ и 157 человек контрольной группы, анализировали частоту встречаемости генотипов по генетическому

полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*. Авторы получили следующие результаты: частота встречаемости генотипа *CC* среди пациентов, страдающих АГ, составила 15,1%, генотипа *CT* – 51,9%, генотипа *TT* – 33%. Распределение генотипов в контрольной группе среди здоровых лиц было следующим: носителями генотипа *CC* были 8,3% человек, генотипа *CT* – 46,8%, генотипа *TT* – 44,9%. Таким образом, частота аллеля *C* была значимо выше у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) среди населения Китая. Таким образом, распределение частот генотипов по генетическому полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* среди 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1–2 степени Московского региона соответствует распределению генотипов среди населения Китая.

Также, в контролируемом исследовании Li X. с соавт. [10], в котором приняли участие 2115 человек, жителей Тибета и северо-запада Китая была определена прямая корреляция в женской популяции между полиморфизмом *C-344T* гена *CYP11B2* и развитием эссенциальной гипертензии (ЭГ). В результате было установлено, что частота генотипов *CC* и *CT* и аллеля *C* в группе ЭГ были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

В исследовании Yakimenko O. и соавт [11], целью которого было изучение распространенности полиморфизма *C-344T* и распределения генотипов гена альдостерон синтазы (*CYP11B2*), анализ ассоциаций гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с генотипами альдостерон синтазы у пациентов молодого возраста с АГ, авторы установили, что генотипы *TT*, *CT* полиморфизма *C-344T* гена альдостерон синтазы были ассоциированы с более высокой концентрацией альдостерона в крови и более высокой стадией ГЛЖ у молодых пациентов с АГ.

В исследовании Ji X. и соавт. [23], выполненном в Китае, среди 502 обследованных пациентов АГ была выявлена всего у 34. Частота генотипов *CC* и *CT* по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2*, а также частота *C*-аллеля была значимо выше у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ ($p < 0,05$). В проспективной части исследования 98 пациентов с АГ получали терапию валсартаном в течение 4-х недель. Снижение САД, ДАД, а также параметров САД, ДАД, полученных при 24-часовом мониторинговании АД в группе с генотипом *CC* и *CT*, было более выражено, чем в группе с генотипом *TT* ($p < 0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при оценке эффективности АГТ на промежуточном этапе, у пациентов группы валсартана гетерозиготы по полиморфизму *C-344T* гена *CYP11B2* интенсивнее снижали уровень офисного САД на 15,7 [95% ДИ: -21,9; -9,5] мм рт. ст. по сравнению с носителями генотипа *CC* ($p < 0,001$) и на 7,5 [95% ДИ: -13,4; -1,6] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,009$). При этом носители генотипа *TT* показали достоверно более интенсивное снижение показателя на 8,2 [95% ДИ: -15; -1,4] мм рт. ст. по сравнению с носителями генотипа *CC* ($p=0,014$). Однако при анализе ассоциаций по результатам проведенного СМАД при включении в исследование и через 3 месяца АГТ,

гомозиготы *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* в среднем на 4 [95% ДИ: -0,3; 8,3] мм рт. ст. не так выражено снижали среднее дневное САД по сравнению с гомозиготами *CC* ($p=0,075$) и на 5 [95% ДИ: 1,3; 8,7] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,006$). Также гомозиготы *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* в среднем на 4,2 [95% ДИ: -7,4; -0,9] мм рт. ст. не так выражено снижали уровень среднего ночного ДАД по сравнению с гетерозиготами ($p=0,008$). Полученные данные могут свидетельствовать о функциональной кумуляции ЛС и стабилизации фармакодинамического эффекта.

В исследовании SILVHIA (The Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) [24] после 3 мес. лечения ирбесартаном у пациентов с *TT* генотипом по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2* было отмечено более выраженное снижение САД по сравнению с пациентами с *CC* и *TT* генотипами. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при оценке эффективности через 3 недели после назначенной АГТ у пациентов, которые получали терапию ирбесартаном, гомозиготы *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* статистически достоверно меньше снижали уровень как офисного САД на 5,5 [95%ДИ: 0,2; 10,9] мм рт. ст., так и уровень офисного ДАД на 5,6 [95%ДИ: 0,5; 10,6] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,042$ и $p=0,027$ соответственно). Статистически значимых результатов по данным СМАД в группе пациентов, принимавших ирбесартан, нами получено не было.

В проспективном исследовании Ortlepp J.R. и соавт. [25] пациенты с повышенным ДАД (>95 мм рт. ст.) получали кандесартан в высоких (16 мг) или низких (8 мг) дозах в дополнение к стандартным препаратам. Генотипирование выполнено у 116 пациентов. Генотипы промоторного полиморфизма *CYP11B2* достоверно предсказывали положительный ответ на лечение: при генотипе *CC* 67% пациентов достигли снижения ДАД <85 мм рт. ст., *TC* – 34% и *TT* – 21%; $p=0,005$).

Курбанова Д.Р. и соавт. [26] изучали влияние *I/D* полиморфизма гена *ACE*, *M235T* полиморфизма гена *AGT*, *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1*, *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность терапии эпросартаном у 48 мужчин-узбеков с АГ. В результате исследования не было выявлено достоверной зависимости антигипертензивной эффективности эпросартана от носительства

изученных полиморфных генов. Однако стоит отметить, что это возможно это связано с недостаточным размером выборки.

Таким образом, в настоящее время выполнено ограниченное количество исследований, посвященных влиянию *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность АГТ, а результаты этих исследований остаются противоречивыми.

Ограничения исследования

Выполненное исследование посвящено влиянию отдельного полиморфизма гена-кандидата, который отвечает за синтез фермента – альдостерон синтазы, катализирующего синтез альдостерона, на риск развития АГ и эффективность АГП. Однако на указанные факторы может также оказывать влияние полиморфизм генов, участвующих в метаболизме АГП, ответственных за определенное звено РААС, вовлеченных в патогенетические механизмы развития АГ и оказывающих влияние на фармакодинамические эффекты ЛС, модификации механических взаимодействий между ЛС и генами, а также полиморфизмы в генах, связанных с переносчиками ЛС, что требует дальнейшего изучения. Также данное исследование ограничено размером выборки, регионом проведения и методом рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* для более эффективного достижения целевых цифр АД целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА – валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

В данном исследовании проведен анализ отдельного полиморфизма, ответственного за определенное звено РААС и оказывающего влияние на риск развития АГ и на эффективность терапии БРА, в то время, как ответ на АГТ также зависит и от генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС, модифицируют механическое взаимодействие между ЛС и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками ЛС, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВКЛАД АВТОРОВ

Реброва Е.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Ших Е.В.,

Лазарева Н.Б. – сбор и обработка материала, редактирование текста статьи.

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of hypertension treatment // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 13. – P. 4709. DOI: 10.3390/ijms21134709
- van Oort S., Beulens J.W.J., van Ballegooijen A.J., Grobbee D.E., Larsson S.C. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension: a mendelian randomization study // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, No. 6. – P. 1971–1979. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761
- Hengel F.E., Sommer C., Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2022. – Vol. 147, No. 7. – P. 414–428. German. DOI: 10.1055/a-1577-8663
- Siedlinski M., Carnevale L., Xu X., Carnevale D., Evangelou E., Caulfield M.J., Maffia P., Wardlaw J., Samani N.J., Tomaszewski M., Lembo G., Holmes M.V., Guzik T.J. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44, No. 23. – P. 2114–2125. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad101
- Laffin L.J., Rodman D., Luther J.M., Vaidya A., Weir M.R., Rajicic N., Slingsby B.T., Nissen S.E.; Target-HTN Investigators. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: The Target-HTN randomized clinical trial // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330, No. 12. – P. 1140–1150. DOI: 10.1001/jama.2023.16029
- Xie M., Tang T., Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis // *Clin Cardiol.* – 2023. – Vol. 46, No. 8. – P. 886–898. DOI: 10.1002/clc.24082
- Zhu M.L., Sun R.L., Zhang H.Y., Zhao F.R., Pan G.P., Zhang C., Song P., Li P., Xu J., Wang S., Yin Y.L. Angiotensin II type 1 receptor blockers prevent aortic arterial stiffness in elderly patients with hypertension // *Clin Exp Hypertens.* – 2019. – Vol. 41, No. 7. – P. 657–661. DOI: 10.1080/10641963.2018.1529781
- Zennaro M.C., Boulkroun S., Fernandes-Rosa F.L. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism // *Nat Rev Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, No. 10. – P. 578–589. DOI: 10.1038/s41574-020-0382-4
- Naito T., Inoue K., Sonehara K., Baba R., Kodama T., Otagaki Y., Okada A., Itcho K., Kobuke K., Kishimoto S., Yamamoto K.; BioBank Japan; Morisaki T., Higashi Y., Hinata N., Arihiro K., Hattori N., Okada Y., Oki K. Genetic risk of primary aldosteronism and its contribution to hypertension: A cross-ancestry meta-analysis of genome-wide association studies // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147, No. 14. – P. 1097–1109. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062349
- Shah W.A., Jan A., Khan M.A., Saeed M., Rahman N., Zakiullah., Afridi M.S., Khuda F., Akbar R. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and hypertension in pashtun ethnic population of khyber Pakhtunkwha, Pakistan // *Genes (Basel).* – 2023. – Vol. 14, No. 6. – P. 1184. DOI: 10.3390/genes14061184
- Vamsi U.M., Swapna N., Padma G., Vishnupriya S., Padma T. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2016. – Vol. 38, No. 8. – P. 659–665.
- Bezerra K.R.V., Tanaka S.C.S.V., Silva V.R.S., Paschoinni M.C., Grecco R.L.D.S., Soardi F.C., Balarin, M.A.S. Contribution of rs1799998 polymorphism in CYP11B2 gene in susceptibility to preeclampsia // *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.* – 2020. – Vol. 20, No. 2. – P. 467–471. DOI: 10.1590/1806-93042020000200008
- Bantis C., Heering P.J., Siekierka-Harreis M., Kouri N.M., Schwandt C., Rump L.C., Ivens K. Impact of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on IgA nephropathy // *Ren Fail.* – 2011. – Vol. 33, No. 4. – P. 393–397. DOI: 10.3109/0886022X.2011.568135
- Shalaeva E.V., Messerli F.H. What is resistant arterial hypertension? // *Blood Press.* – 2023. – Vol. 32, No. 1. – P. 2185457. DOI: 10.1080/08037051.2023.2185457
- Al Ghorani H., Göttinger F., Böhm M., Mahfoud F. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2022. – Vol. 32, No. 1. – P. 21–31. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.007
- Ott C., Schmieder R.E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021 // *Kidney Int.* – 2022. – Vol. 101, No. 1. – P. 36–46. DOI: 10.1016/j.kint.2021.09.026
- Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, No. 4. – P. 235–250. DOI: 10.1038/s41569-020-00466-4
- Wang Z., Hou J., Zheng H., Wang D., Tian W., Zhang D., Yan J. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9*3, CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients. *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, No. 10. – P. e33206. DOI: 10.1097/MD.00000000000033206
- Li X., Xie P., He J., Cai H., Yang R., Zhang Q., Li B., Qi W., Ma H. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – Vol. 38, No. 4. – P. 375–380. DOI: 10.3109/10641963.2015.1131287
- Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilili V. Aldosterone synthase gene C-344T polymorphism as a risk factor of early left ventricular remodeling in young hypertensive patients with obesity // *Georgian Med News.* – 2021. – No. 320. – P. 77–85.
- Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 59–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-1-59-66
- Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II // *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 6. – С. 494–508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508
- Ji X, Qi H, Li DB, et al. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension // *Int J Clinl Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, No. 1. – P. 1173–1177.

24. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman P, Nyström F, Hägg A, Lind L. Aldosterone synthase (CYP11B2)-344 CT polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, No. 5. – P. 389–393. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)02256-2
25. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, Kiel G, Borggrefe M, Hoffmann R. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan // *Eur J Pharmacol.* – 2002. – Vol. 445, No. 1–2. – P. 151–152. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01766-1
26. Курбанова Д.Р., Срождинова Н.З., Турсунова Н.Б., Елисеева М.Р. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 41–46.

АВТОРЫ

Реброва Екатерина Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4374-9754. E-mail: katrina1987@rambler.ru

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-6589-7654. E-mail: chih@mail.ru

Лазарева Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-6528-1585. E-mail: natalia.lazareva@gmail.com

УДК 547.792.2:615.273.011



Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа

Юи Ванг¹, Е.А. Смолярчук², Д.А. Кудлай^{2,3}, В.С. Щекин⁴, К.А. Завадич², С.С. Сологова²,
Л.В. Корнопольцева², И.Д. Крылова⁴, И.Р. Абдурахмонов⁵, М.М. Галагудза⁶, А.В. Самородов⁴

¹ Ханчжоуский педагогический университет,
310030, Китай, г. Ханчжоу, ул. Юхангтан, д. 2318

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

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

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁵ Самаркандский государственный медицинский университет,
140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

E-mail: avsamorodov@gmail.com

Получена 17.10.2024

После рецензирования 01.11.2024

Принята к печати 11.11.2024

Одним из ведущих механизмов развития тяжёлых сердечно-сосудистых патологий является интенсификация свободнорадикальных процессов. При снижении активности антиоксидантной защиты закономерным является кумуляция свободных радикалов в организме и, как следствие, развитие оксидативного стресса. Регистрация выраженности процессов нарушения эффективности антиоксидантной защиты с последующим развитием оксидативного стресса может послужить новым достоверным методом оценки степени повреждения миокарда.

Цель. Разработать способ оценки степени ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда на основании активности свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах.

Материалы и методы. Вся экспериментальная работа в условиях *in vivo* была выполнена на 50 белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Проводилась оценка физиологических и морфологических параметров сердец, биохимических показателей и уровня липидной пероксидации перфузата. Изменение уровня липидной пероксидации перфузата оценивали в простой модельной системе, имитирующей перекисное окисление липидов. Регистрацию свечения проводили на хемилюминомере «ХЛМ-003» (Россия). Для выявления активных форм кислорода использовали люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион).

Результаты. При увеличении длительности ишемии и, как следствие, степени повреждения миокарда отмечался рост значений липидной пероксидации, установленных методом хемилюминесценции. При моделировании 30-минутной ишемии формировался некроз, составляющий 8,9% от общего объёма сердца. При увеличении длительности ишемии до 60 мин, зона некроза увеличивалась в 1,4 раза ($p < 0,05$), а светосумма свечения – на 9,4% ($p < 0,05$) относительно 30-минутной ишемии. Максимальное снижение рН регистрировали на 5-й мин реперфузии, а на 10-й мин статистической разницы между исходным и реперфузионным значением уже не наблюдали (7,37 vs 7,04 при $p > 0,05$). В свою очередь показатели активности ферментов цитолиза (лактатдегидрогеназа и креатинкиназа – МВ) демонстрировали аналогичную рН тенденцию по росту в первые минуты реперфузии с последующим снижением исходных значений, что, вероятнее всего, связано с «вымыванием» продуктов обмена. При этом цикл «заморозка–хранение (14 сут)–разморозка» не сказывался на показателе активности липидной пероксидации.

Для цитирования: Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов. Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):105-116. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-105-116

© Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов, 2024

For citation: Yi Wang, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, V.S. Shchekin, K.A. Zavadich, S.S. Sologova, L.V. Kornopoltseva, I.D. Krylova, I.R. Abdurakhmonov, M.M. Galagudza, A.V. Samorodov. Method for assessing myocardial damage under conditions of perfusion of an isolated heart according to the Langendorff method. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2): 105-116. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-105-116

Заключение. Новый способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа, основанный на применении методики люминол-зависимой железоиндуцированной хемилюминесценции уровня липидной пероксидации перфузата, полученного до и после перфузии изолированного сердца, может стать одним из наиболее эффективных методов оценки нарушения структуры миокарда.

Ключевые слова: кардиопротекция; оксидативный стресс; изолированное сердце; антиоксидантная защита; реперфузионный синдром

Список сокращений: АНА – Американская кардиологическая ассоциация; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистая система; ИМ – инфаркт миокарда; ВЖК – высшие жирные кислоты; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК-МВ – креатинкиназа-МВ; ОСКП – объёмная скорость коронарной перфузии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДД – конечное диастолическое давление; ЛЖ – левый желудочек; ПОЛ – перекисное окисление липидов; АФК – активные формы кислорода; ГОФП – гематоксилин, основной фуксин, пикриновая кислота.

Method for assessing myocardial damage under conditions of perfusion of an isolated heart according to the Langendorff method

Yi Wang¹, E.A. Smolyarchuk², D.A. Kudlay^{2,3}, V.S. Shchekin⁴, K.A. Zavadich², S.S. Sologova², L.V. Kornopoltseva², I.D. Krylova⁴, I.R. Abdurakhmonov⁵, M.M. Galagudza⁶, A.V. Samorodov⁴

¹ Hangzhou Normal University,
2318 Yuhangtan Str., Hangzhou, China 310030

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bldg. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119048

³ Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

⁴ Bashkir State Medical University,
3 Lenin Str., Ufa, Russia, 450008

⁵ Samarkand State Medical University,
18 Amir Temur Str., Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100

⁶ Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov Str, St. Petersburg, Russia, 197341

E-mail: avsamorodov@gmail.com

Received 17 Oct 2024

After peer review 01 Nov 2024

Accepted 11 Nov 2024

One of the leading mechanisms for the development of a severe cardiovascular pathology is the intensification of free radical processes. With a decrease in the activity of the antioxidant defense, the accumulation of free radicals in the body and, as a consequence, the development of the oxidative stress is natural. The registration of the severity of processes that impair the effectiveness of the antioxidant protection, with the subsequent development of an oxidative stress, can serve as a new reliable method for assessing the degree of a myocardial damage.

The aim of the work was to develop a method for assessing the degree of ischemic and ischemia-reperfusion kinds of damage to the myocardium based on the activity of free radical processes in cardiomyocytes.

Materials and methods. All the experimental work under *in vivo* conditions was performed on 50 white sexually mature mongrel male rats. The physiological and morphological parameters of the hearts, biochemical parameters and the lipid peroxidation level of the perfusate were assessed. The changes in the level of the perfusate lipid peroxidation were assessed in a simple model system simulating the lipid peroxidation. The registration of luminescence was carried out using a chemiluminometer KHLM-003 (Russia). Luminal (5-amino-2,3-dehydro-4-phthalazinedione) was used to detect the reactive oxygen species.

Results. With an increase in the ischemia duration and, as a consequence, the degree of the myocardial damage, an increase in the values of the lipid peroxidation determined by chemiluminescence is observed. When simulating 30 minutes of ischemia, necrosis is formed; it accounts for 8.9% of the total heart volume. With an increase in the ischemia duration to 60 minutes, the necrosis zone increases by 1.4 times ($p < 0.05$), and the light sum of luminescence increases by 9.4% ($p < 0.05$) relative to the 30-minute ischemia. A maximum decrease in pH is recorded at the 5th minute of the reperfusion. Next comes the restoration of pH values, and at the 10th minute, there is no longer any statistical difference between the initial and reperfusion values (7.37 vs 7.04 at $p > 0.05$). In turn, the activity indicators of cytolysis enzymes (lactate dehydrogenase [LDH] and creatine phosphokinase-MB [CPK-MB]) show a similar pH trend of the growth in the first minutes of the reperfusion, followed by a decrease in the initial values, which is most likely due to the “washing out” of metabolic products. At the same time, the “freeze–storage (14 days)–defrost” cycle does not affect the indicator of the lipid peroxidation activity.

Conclusion. A new method for assessing a myocardial damage during the perfusion of an isolated heart using the Langendorff method, based on the use of the luminol-dependent iron-induced chemiluminescence of the lipid peroxidation level of the perfusate obtained before and after the perfusion of an isolated heart, can become one of the most effective methods for assessing the damage to the myocardial structure.

Keywords: cardioprotection; oxidative stress; isolated heart; antioxidant protection; reperfusion syndrome

Abbreviations: AHA – American Heart Association; CVD – coronary vascular diseases; MI – myocardial infarction; HFA – higher fatty acids; LDH – lactate dehydrogenase; CPK-MB – creatine phosphokinase-MB; VCPR – volumetric coronary perfusion rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; PP – pulse pressure; HR – heart rate; EDP – end-diastolic pressure; LV – left ventricular; LP – lipid peroxidation; ROS – reactive oxygen species; HbFP – Haematoxylin-Basic Fuchsin-picric acid.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Американской кардиологической ассоциации (AHA), распространённость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в США и Канаде составляет от 1,5 до 1,9% населения, а в Европе – до 2%. [1]. Показатели смертности от ССЗ в России среди мужчин и женщин трудоспособного возраста остаются одними из самых высоких [2]. Так ежегодно в Европе умирает около 4 млн. человек, на долю населения России приходится от вышеуказанного показателя около 1 млн [3]. При этом одно из ведущих мест в структуре смертности от болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) занимает инфаркт миокарда (ИМ).

Согласно данным Управления медицинской статистикой ФГБУ «Центральный исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» в 2020 году было зарегистрировано около 170,5 тыс. случаев ИМ среди трудоспособного населения, 33% из которых составили летальные исходы. Представленные статистические данные обуславливают интерес многих исследователей и клиницистов к поиску методов точной ранней диагностики и профилактики ССЗ. В том числе интерес представляет разработка методов оценки площади некротизированного, оглушенного и гибернирующего миокарда при ИМ, так как это прямо коррелирует как с прогнозом летального исхода / инвалидности пациентов, так и с процессами ремоделирования миокарда, что, в свою очередь, определяет предоперационный отбор больных и выбор наиболее эффективных кардиохирургических вмешательств [4].

На сегодняшний день определён ряд маркеров массивности некроза сердечной мышцы. Однако нарушения в регуляции свободнорадикальных процессов – важный базис для развития тяжёлых ССЗ и ряда других заболеваний. Система антиоксидантной защиты обеспечивает адекватную регуляцию образования свободных радикалов в клетках, в том числе и в кардиомиоцитах. При снижении её эффективности закономерным является кумуляция свободных радикалов в организме и, как следствие, развитие оксидативного стресса [5, 6]. Помимо этого, ишемия приводит к снижению энергообеспечения, что влечёт за собой нарушения трансмембранной концентрации катионов Ca^{2+} , Na^+ , K^+ [7–9]. Высокая концентрация Ca^{2+} внутри клетки приводит к активации «липидной триады», которая

является источником активных детергентных веществ (высшие жирные кислоты (ВЖК), лизофосфолипиды). В результате усиливаются процессы окисления свободных радикалов, повышается активность фосфолипаз, липаз, кумулируются свободные длинноцепочечные ВЖК [10], что способствует повреждению мембран лизосом и высвобождению лизосомальных протеаз [11–13]. С другой стороны, при ишемии высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} является самостоятельным фактором повреждения миофибрилл и нарушения функциональной активности митохондрий [14]. Таким образом, есть множество оснований полагать, что регистрация выраженности процессов нарушения эффективности антиоксидантной защиты, с последующим развитием оксидативного стресса, могут послужить новым достоверным методом определения степени повреждения миокарда.

ЦЕЛЬ. Разработать способ оценки степени ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда на основании активности свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Экспериментальная работа выполнена на 50 белых беспородных половозрелых крысах-самцах ($225,7 \pm 22,4$ г), полученных из питомника лабораторных животных «Пушино», на базе кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России с января по февраль 2024 года. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных в лабораторных условиях; Правилами проведения лабораторных доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96, ГОСТ 50258-92) и приказом Минздравсоцразвития России № 708н (23.08.2010) «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований» (GLP).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 1 от 30.01.2024). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU) и Руководством по содержанию и уходу

за лабораторными животными (ГОСТ 33215-2014) в условиях вивария в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 2.2.1.3218-14). Крысы содержались не более, чем по 5 голов в одной клетке, на неограниченном потреблении корма и воды, при фиксированном световом режиме 12 ч / 12 ч. Температура поддерживалась в пределах 22–25°C, относительная влажность – 50–70%. Длительность карантина для всех животных составляла 14 дней, после чего крысы были включены в исследование одномоментно. Животные были разделены на 5 экспериментальных групп по 10 крыс в каждой: 1 группа – контрольная (без ишемии и реперфузии); 2 группа – моделирование тотальной ишемии (без реперфузии), 3 группа – ишемия 30 минут с последующей двухчасовой реперфузией, 4 группа – ишемия 45 минут с последующей двухчасовой реперфузией, 5 группа – ишемия 60 минут с последующей двухчасовой реперфузией.

Перфузия изолированного сердца по методу Лангендорфа

В асептических условиях животных наркотизировали с использованием золетил-ксилазинового наркоза по следующей схеме: золетил 0,3 мг в/м («Virbac», Франция) + ксиланит 0,8 мг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия) из расчёта на 100 г массы тела животного [15, 16]. Далее проводили торакотомию, отсекали магистральные сосуды сердца (выше места захвата). Извлечённые сердца с целью прекращения спонтанных сокращений помещали в раствор Кребса–Хензелята ($T_p = +4^\circ\text{C}$). Для того, чтобы обеспечить поступление в миокард раствора Кребса–Хензелята, насыщенного карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2), восходящую часть аорты канюлировали. Для определения показателей сократимости миокарда в полость левого желудочка (ЛЖ) вводили катетер с баллончиком, заполненный водой очищенной (объём жидкости достаточный для создания конечного диастолического давления – КДД) 10–15 мм рт.ст.). После окончания всех манипуляционных действий выдерживался стабилизационный период в течение 5 мин. С помощью системы мониторинга PhysExr (ООО «Кардипротект», Россия) проводилась регистрация кардиофизиологических показателей. Осуществляли регистрацию показателей сократимости изолированного миокарда: давление, развиваемое ЛЖ; частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); КДД (мм рт. ст.).

В условиях эксперимента поступление кислорода и плазмозамещающего раствора (раствора Кребса–Хензелята) к кардиомиоцитам, а также отток от них продуктов диссимиляции был полностью прекращён (модель тотальной ишемии). После ишемии 30, 45 и 60 минут (в зависимости от задач) проводилось восстановление перфузии сердца с последующим проведением оценки оксидативного потенциала перфузата, показателя рН, а также биохимического анализа и морфологической оценки миокарда.

Перфузат подвергали заморозке и хранению при -20 – -22°C , с последующей разморозкой и повторной оценкой параметров для определения стабильности уровня липидной перекисидации в течение 14 сут.

Оценка оксидативного потенциала перфузата

Оценку оксидативного потенциала проводили методом люминол-зависимой железоиндуцированной хемилюминесценции уровня липидной перекисидации перфузата, полученного до и после перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа. Изменение уровня липидной перекисидации перфузата оценивали в простой модельной системе, имитирующей перекисное окисление липидов (ПОЛ). Регистрацию свечения проводили на хемилюминомере «ХЛМ-003» (Россия). Для регистрации активных форм кислорода (АФК) использовали люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион), который окисляется и образует электронно-возбуждённые карбонильные хромофоры с высоким квантовым выходом, в результате чего резко повышается интенсивность свечения, связанного с образованием АФК. Хемилюминесценцию регистрировали в течение 3 мин. Одна условная единица хемилюминесценции равнялась $5,1 \times 10^5$ квант/с [17]. Регистрировали показатели интенсивности свечения: светосумму свечения и амплитуду медленной вспышки модельной системы в присутствии перфузата, полученного до перфузии, и интенсивность свечения модельной системы в присутствии перфузата, полученного после перфузии. По интенсивности развивающегося свечения оценивали процессы ПОЛ в модельной системе в присутствии перфузата. Чем больше были значения показателей интенсивности хемилюминесценции модельной системы в присутствии перфузата, полученного после перфузии в сравнении с исходными показателями, тем массивнее была степень повреждения миокарда в результате ишемических и ишемически-реперфузионных факторов повреждения миокарда.

Оценка биохимических показателей

Биохимические показатели (лактатдегидрогеназа – ЛДГ и креатинкиназа-МВ – КФК-МВ) определяли общепризнанными методиками на автоматическом биохимическом анализаторе с открытой реагентной системой «Dirui CS-T240» (DIRUI Industrial Co., Ltd, Китай) с применением оригинальных наборов реагентов и инструкции к ним.

Морфологическая оценка сердец

По окончании реперфузии половина сердец в каждой исследуемой группе (по 5 сердец из каждой) подвергалась окрашиванию трифенилтетразолийхлоридом с последующей макроскопической оценкой. Другую половину сердец фиксировали в 10% забуференном нейтральном растворе формалина. Макроскопическую съёмку проводили с помощью системы лазерного

спекл-имиджинга LSCI (RWD, Китай) в режиме фоторегистрации цветового паттерна стекла. Фиксированные сердца поперечно рассекались на 4 части от основания к верхушке сердца: так в срезы попадали желудочки и межжелудочковая перегородка. Далее выполнялась стандартная гистологическая обработка по спиртам возрастающих концентраций, после чего препараты были заключены в парафин и изготовлены срезы толщиной 4 мк, которые были окрашены гематоксилином-эозином, гематоксилином-основным фуксином, пикриновой кислотой (ГОФП). Для повышения точности оценки результатов специальной окраски ишемии срезы делали вдвое больше, чем гематоксилин-эозин, с изготовлением каждого среза в парафиновой ленте. Применение такого способа уменьшало возможность постановки ложноположительной или ложноотрицательной реакции. Готовые стеклопрепараты были отсканированы на «Pannoramic 250» (3DHISTECH Ltd, Венгрия) с последующим изучением гистологических срезов под различным увеличением с помощью программы «CaseViewer» (3DHISTECH Ltd, Венгрия), измерения проводили прямыми линиями в микрометрах (мкм), после чего результаты обрабатывали в программе Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Оценка выраженности повреждения кардиомиоцитов проводилась полуколичественным методом в стеклопрепаратах, окрашенных по ГОФП-методу, при 10-кратном увеличении объектива микроскопа по 10-ти полям зрения следующим образом: 0 баллов – миокард интактный, 1 балл – минимальное повреждение (<26% миокарда), 2 балла – от минимального до умеренного уровня (26–50% миокарда), 3 балла – умеренный уровень повреждения (51–75% миокарда), 4 балла – тяжёлое повреждение (>75% миокарда).

Статистический анализ

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания групп использовали медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью критериев Краскела–Уоллиса или Манна–Уитни (для независимых наблюдений) и Фридмана (для повторных наблюдений). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования перфузата, собранного до начала ишемии и после реперфузии, а также данные измерений кардиофизиологических параметров и гистологического исследования в эксперименте при 45-минутной ишемии и реперфузии представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что ишемия-реперфузия миокарда изменяет показатели

физиологических констант. К примеру, показатели систолического артериального давления (САД) характеризуются снижением после реперфузии максимально на 23,7% (15 мин реперфузии) с последующим восстановлением до 141,3 мм рт.ст. (86,6% исходных значений) на 45 мин реперфузии. Показатели диастолического артериального давления (ДАД) характеризуются увеличением в среднем на 40% ($p < 0,05$) сразу после пуска кровотока и на протяжении всех 45 мин реперфузии.

Следует отметить, что показатель pH перфузата после 40 мин ишемии характеризуется снижением на 5,0% ($p < 0,05$) относительно исходных значений. Максимальное снижение pH регистрируется на 5-й минуте реперфузии. Далее идет восстановление значений pH, а на 10-й мин уже нет статистической разницы между исходным и реперфузионным значением (7,37 vs 7,04 при $p > 0,05$). В свою очередь показатели активности ферментов цитолиза (ЛДГ и КФК-МВ) демонстрируют аналогичную pH тенденцию по росту в первые минуты реперфузии с последующим снижением исходных значений, что, вероятнее всего, связано с «вымыванием» продуктов обмена.

Результаты оценки влияния длительности ишемии на размеры некротизированного миокарда, установленные макроскопической оценкой при окраске трифенилтетразолий хлоридом (Рис. 1), и уровень липидной перекисидации, установленный методом хемилюминесценции, через 10 минут после окончания периода ишемии, представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что при увеличении длительности ишемии регистрировалось увеличение активности липидной перекисидации, установленной методом хемилюминесценции. При моделировании 30-минутной ишемии формировался некроз, составляющий 8,9% ($p < 0,05$) от общего объёма сердца (Рис. 1). При увеличении длительности ишемии в 2 раза (60 мин), зона некроза увеличивалась в 1,4 раза ($p < 0,05$), а светосумма свечения – на 9,5% ($p < 0,05$) относительно 30-минутной ишемии.

Результаты оценки влияния одного цикла «заморозка–хранение–разморозка» на стабильность показаний уровня липидной перекисидации, установленных методом хемилюминесценции, представлены в таблице 3.

Согласно данным таблицы 3, цикл «заморозка–хранение–разморозка» не сказывался на показателе активности липидной перекисидации. Хранение более 14 сут в условиях бытового морозильника не приводило к искажению полученных данных.

Микроскопическая картина после ишемически-перфузионного воздействия на сердечную мышцу на изолированном сердце характеризовалась прежде всего отёком желудочков (Рис. 2), причём преимущественно за счёт его эпикардального и миокардального слоёв.

Следует отметить, что сам факт перфузии

Таблица 1 – Результаты оценки свойств перфузата и морфологической картины в эксперименте при 45-минутной ишемии и реперфузии, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Интактные значения	После стабилизационного периода (до ишемии)	Реперфузия, мин					
			1	5	10	15	30	45
pH	7,37 (7,33–7,42)*	7,07 (6,98–7,12)	6,95 (6,87–7,08)*	6,75 (6,61–6,92)*	7,04 (6,89–7,13)	7,10 (7,01–7,15)	7,18 (7,09–7,21)†	7,31 (7,27–7,36)*, †
САД, мм рт.ст.	–	163,2 (161,5–172,4)	143,5 (140,2–149,7)*	151,2 (147,3–158,4)*	149,4 (142,6–154,2)*	124,5 (120,5–134,9)*, †	144,5 (140,2–151,4)*	141,3 (137,8–145,4)*
ДАД, мм рт.ст.	–	10,8 (9,1–11,6)	18,5 (17,4–19,3)*	17,4 (17,1–18,2)*, †	16,5 (15,7–17,8)*, †	17,1 (16,8–18,3)*, †	16,5 (15,2–17,9)*, †	17,7 (16,7–18,5)*, †
ПД, мм рт.ст.	–	106,1 (104,2–107,8)	56,1 (54,3–60,2)*	41,8 (38,5–42,7)*, †	42,4 (40,1–45,4)*, †	51,6 (49,3–54,8)*	64,3 (62,7–65,0)*, †	71,3 (70,2–73,5)*, †
ЧСС, уд/мин	–	241,2 (237,8–245,3)	187,8 (180,2–192,4)*	290,4 (287,3–296,5)*, †	292,7 (284,5–300,2)*, †	252,2 (247,1–263,5)†	264,3 (251,6–274,8)†	231,9 (227,6–233,8)†
ОСКП	–	13,8 (12,3–14,7)	19,8 (17,8–21,4)*	15,3 (14,2–17,8)†	14,4 (12,5–15,7)†	10,6 (8,6–12,7)*, †	9,2 (8,7–10,3)*, †	9,4 (8,5–11,2)*, †
КФК-МВ, МЕ/л	–	10,4 (9,8–11,7)	12,3 (10,7–13,8)	17,4 (15,8–19,2)*, †	21,3 (19,4–22,6)*, †	26,8 (24,3–29,5)*, †	12,8 (11,5–14,6)†	11,9 (10,2–12,5)
ЛДГ, МЕ/л	–	16,2 (15,4–17,9)	18,3 (17,6–20,4)	28,4 (24,5–30,7)*, †	32,6 (28,4–34,7)*, †	29,3 (28,7–30,1)*, †	17,2 (16,4–18,9)	17,1 (15,7–19,3)
Светосумма свечения, 5,1×10 ⁵ квант/с	–	30,7 (26,5–33,8)	45,4 (38,1–47,3)*	104,5 (98,5–107,6)*, †	105,2 (96,3–102,4)*, †	104,7 (97,6–107,8)*, †	100,2 (97,3–104,5)*, †	110,3 (106,3–113,7)*, †
Амплитуда медленной вспышки, 5,1×10 ⁵ квант/с	–	16,6 (14,4–18,7)	24,5 (19,4–27,3)*	37,2 (34,4–42,3)*, †	38,7 (35,2–42,6)*, †	36,7 (33,4–40,2)*, †	36,2 (33,3–39,6)*, †	38,4 (36,1–44,3)*, †
Толщина миокарда, мкм	11,8 (10,5–12,1)*	13,8 (12,4–14,2)	13,6 (13,1–14,9)	13,9 (12,7–15,2)	14,9 (14,5–17,1)*	16,7 (15,1–17,3)*, †	18,3 (16,8–19,1)*, †	19,1 (17,4–20,1)*, †

Примечание: ОСКП – объёмная скорость коронарной перфузии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК-МВ – креатинкиназа-МВ; * $p < 0,05$ – показатели до ишемии vs после ишемии или интактные значения; † $p < 0,05$ – показатели сразу после ишемии (1 минута реперфузии) vs остального периода реперфузии.

Таблица 2 – Показатели уровня липидной пероксидации, установленные методом хемилюминисценции, и значения объёма повреждения миокарда, установленные макроскопически при окраске трифенилтетразолийхлоридом, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Раствор Кребса–Хензелайта до перфузии	После стабилизационного периода (до ишемии)	Ишемия, мин		
			30	45	60
Светосумма свечения, 5,1×10 ⁵ квант/с	53,76 (48,3–57,8)*, †	30,7 (26,4–33,6)	100,2 (97,3–102,5)*, †	106,3 (105,1–108,3)*	116,8 (114,7–122,5)*, †
Амплитуда медленной вспышки, 5,1×10 ⁵ квант/с	24,73 (20,1–27,6)*, †	16,6 (14,4–18,7)	35,1 (32,4–37,2)*, †	38,4 (37,9–39,2)*	40,1 (39,6–44,8)*, †
Объём зоны ИМ к общему объёму сердца, %	–	0,0 (0,0–0,0)	8,9 (6,7–11,9)*, †	21,0 (17,9–23,5)*	39,4 (34,5–40,3)*, †

Примечание: * $p < 0,05$ – показатели до ишемии vs после ишемии или интактные значения, † $p < 0,05$ – показатели 45 мин ишемии vs интактные значения или ишемия 30 и 60 минут. ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 3 – Результаты оценки свойств перфузата одного цикла «заморозки–хранение–разморозки», Me [Q1–Q3]

Показатель	Раствор	Значения до заморозки	Период, сутки			
			1	3	7	14
Светосумма I свечения, 5,1×10 ⁵ квант/с	I	100,2 (97,3–104,5)	101,5(97,5–106,6) [†]	100,5 (95,6–104,2) [†]	102,4 (98,4–106,2) [†]	101,3(96,2–103,4) [†]
	II	98,5 (96,3–101,4)*, [†]	99,8 (95,6–100,8)*, [†]	97,5 (93,1–100,2)*, [†]	98,6 (97,9–101,4)*, [†]	98,7 (97,7–101,5)*, [†]
Амплитуда медленной вспышки, 5,1×10 ⁵ квант/с	I	36,2 (33,7 –39,6)	35,2 (32,6 –37,6) [†]	36,2 (33,5 –37,7) [†]	38,3 (34,6–41,5) [†]	36,4 (34,2 –38,6) [†]
	II	35,4 (32,4–37,3)*, [†]	33,5 (30,5–36,4)*, [†]	33,8 (30,2–35,3)*, [†]	35,2 (35,7–38,2)*, [†]	36,8 (36,4–39,3)*, [†]

Примечание: I – раствор Кребса-Хензеляйта до перфузии; II – перфузат через 45 мин ишемии и 5 мин реперфузии изолированного сердца. * $p < 0,05$ – показатели I vs II для соответствующего периода разморозки; [†] $p \geq 0,05$ – показатели раствора Кребса-Хензеляйта I и II до заморозки vs размороженные пробы.

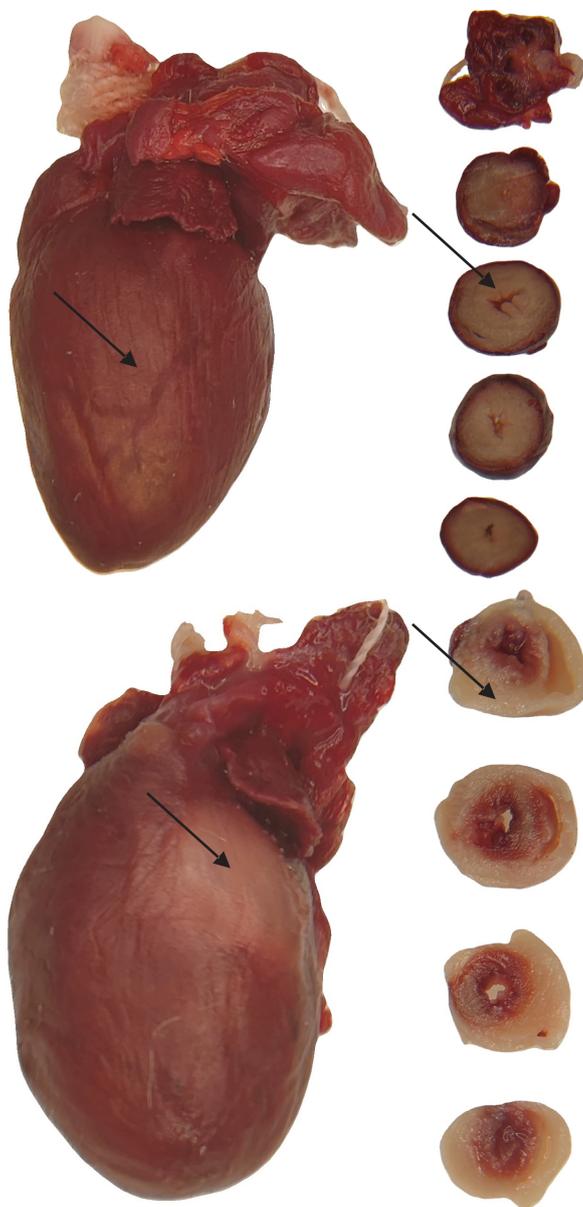


Рисунок 1 – Изображения окраски сердец трифенилтетразолий хлоридом

Примечание: области жизнеспособной части миокарда окрашены в красный цвет; ишемизированные белые части отмечены стрелками. Макроскопически оценивали ишемию на разрезе с выявлением локализации патологии.

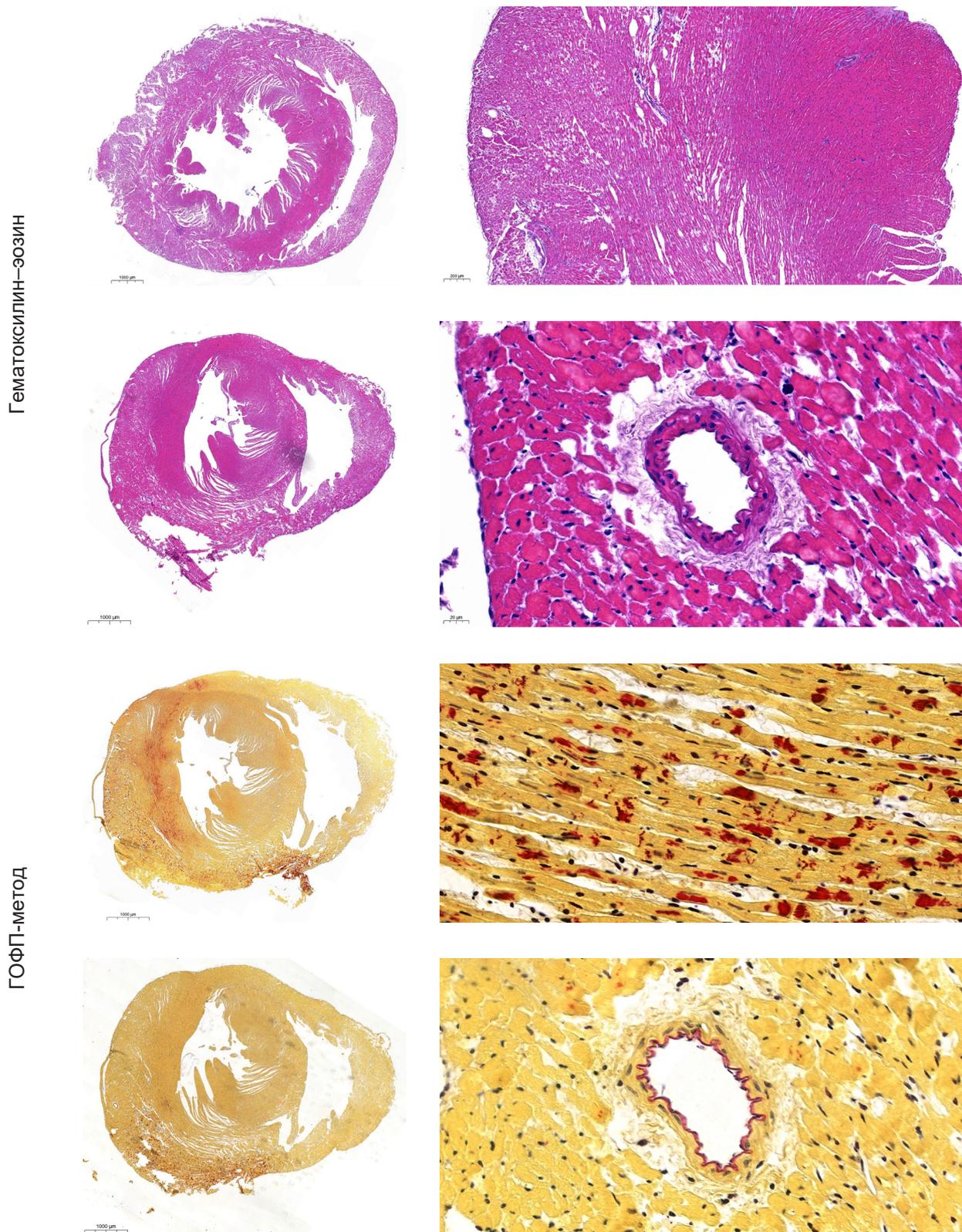


Рисунок 2 – Микроизображения поперечного среза миокарда

Примечание: визуализируется отёк желудочков и паравазального пространства в органе. При специализированной окраске на ишемию отмечаются очаги повреждённых кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток.
Окрашивание: гематоксиин-эозин, ГОФП-методом; увеличение $\times 15$ и $\times 400$.

сердца в искусственных условиях приводит к отёку миокарда, увеличивая тем самым его толщину на 16,9% ($p < 0,05$) по сравнению с сердцами, не подвергшимися перфузии по методу Лангендорфа. Восстановление кровотока после 45 мин ишемии приводило к постепенному нарастанию отёка. Медиана толщины миокарда уже на 10-й минуте реперфузии достигала 14,9 мкм, что больше на 26,5 ($p < 0,05$) и 7,9% ($p < 0,05$) значений сердец интактных и без ишемии соответственно. Максимальных значений отёк достигал на 45 мин реперфузии, когда медиана значения толщины миокарда достигала 19,1 мкм ($p < 0,05$), что в 1,3 раза ($p < 0,05$) превышало показатели сердец без ишемии. Одновременно с тем стенка артерий утолщалась, эндотелиальные клетки набухали. Применение специализированной окраски ГОФП-методом обозначило области ишемии миоцитов также эпикардиальной и миокардиальной части желудочка, которая ранее была визуализирована макроскопически с помощью применения окраски трифенилтетразолий хлоридом. В составе окраски ГОФП основной фуксин взаимодействовал с продуктами распада, а пикриновая кислота окрашивалась в другой цвет. Появление фуксинофильного субстрата вначале наблюдалось в области ядра, а затем распространилось по всей цитоплазме и мышечному волокну. Таким образом, при полуколичественной балльной оценке повреждения кардиомиоцитов были получены следующие результаты: контроль – $0,24 \pm 0,43$ баллов; перфузия – $1,78 \pm 0,51$ баллов ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) и группа ишемия-реперфузия – $1,54 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$ по сравнению с контролем).

Стоит отметить, что длительная ишемия с лизисом кардиомиоцитов приводила либо к снижению визуализации фуксинофильного субстрата, либо к тому, что окрас становился фоновым из-за выхода красителя в межклеточное пространство. Таким образом, проводили сравнение на макроскопическом уровне с сопоставлением участков ишемии, окрашенных трифенилтетразолий хлоридом, контрактурных изменений хода мышечных волокон на гематоксилин-эозине и положительных зон, выявленных при окраске ГОФП. При этом дополнительным критерием служило определение липидной пероксидации в перфузате в случае, когда специализированные методы окраски на ишемию становятся не информативными.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существует несколько способов моделирования повреждения миокарда, имитирующих острый коронарный синдром. Известен способ изучения степени повреждения миокарда у лабораторных крыс путём непосредственной перевязки ветвей коронарных артерий после торакотомии с последующим

ушиванием раны и ликвидацией пневмоторакса, либо термической коагуляции коронарных артерий при помощи разогретого спиртовой горелкой инструмента / электрокоагулятора [18]. Однако у всех методов для исследований в условиях *in vivo* есть ряд недостатков, которые ограничивают их повсеместное использование. Так, например, после перевязки ветвей коронарных артерий или термокоагуляции оценка степени некроза миокарда посредством анализа биохимических маркеров цитолиза (тропонин, миоглобин, КФК, КФК-МВ, АЛТ, АСТ и др.) является недостаточно информативной, ввиду недостаточной специфичности, а также возможности лишь косвенно оценить степень повреждения. Более того, непосредственно метод моделирования ишемического повреждения миокарда достаточно трудно воспроизводим ввиду высоких требований к мастерству исследователя, возможных особенностей коронарных сосудов у животных [19, 20].

Более стандартизированной моделью ишемии миокарда с последующей оценкой степени ишемии сердечной ткани является метод перфузии изолированного сердца по Лангендорфу, заключающемуся в перфузии оксигенированным раствором Кребса–Хензелята выделенного сердца крысы [21–24]. Оценка повреждения миокарда при данной методике основана на анализе сократимости ЛЖ посредством введения измерительного баллона в полость ЛЖ, определения биохимических свойств перфузата. Несмотря на достоинства данного метода – полный контроль периода ишемии, исключение влияния эндогенных факторов, а также индивидуальных анатомических особенностей животных, – существенным недостатком является анализ полученных данных, который опирается исключительно на косвенные биохимические показатели повреждения миокарда, а также на сократительную способность сердца. В результате такого анализа можно выявить лишь диастолическую дисфункцию сократительной способности сердца, что также не является достоверным и адекватным методом оценки степени ишемии миокарда.

При этом следует отметить, что информативность динамики маркеров цитолиза кардиомиоцитов в отношении оценки массивности некроза миокарда изучается долгое время с различными подходами к оценке данных маркеров. Например, для тропонина рекомендована оценка в соответствии с референсными значениями, а для КФК-МВ подобных рекомендаций нет, а имеются отдельные предложения по оценке относительно базовых значений или верхней границы нормы [25]. Нарастание КФК-МВ не является специфичным и высокочувствительным индикатором повреждения миокарда особенно при кардиохирургических вмешательствах, ввиду влияния множества факторов

на данный показатель. Необходимо подчеркнуть, что важным критерием, снижающим диагностическую ценность обнаружения данного фермента, является возможность его идентификации в крови только в первые 9 часов с момента появления первых признаков ИМ – по прошествии вышеуказанного временного промежутка отсутствует достоверная взаимосвязь между степенью повреждения миокарда и количественными показателями КФК-МВ [26, 27]. Применение оценки уровня КФК-МВ в отношении некротических изменений в миокарде наиболее достоверно с диагностической точки зрения, в случае обнаружения больших зон некроза в миокарде, с характерными изменениями на ЭКГ [28, 29]. В такой ситуации появление дополнительного параметра, позволяющего детектировать повреждение миокарда и его степень в условиях доклинических исследований, поможет объективизировать картину.

Таким образом, установлено, что уровень липидной перекисидации меняется закономерно в соответствии с результатами биохимического анализа и морфологического исследования, однако при реперфузии дольше сохраняются в перфузате, что показывает возможность применения предлагаемого способа с целью определения факта и степени ишемического и ишемическо-перфузионного повреждения миокарда.

Ограничения исследования

Процессы взаимосвязи нарушения антиоксидантной защиты и выраженности

некротических изменений в сердечной мышце в условиях изолированного сердца по методу Лангендорфа не получили широкого освещения в научной литературе. Размер выборки в рамках данного исследования достаточен для подтверждения наличия закономерности между изменением уровня ПОЛ и степенью повреждения миокарда, однако в рамках данной работы невозможно до конца говорить о наличии прочных взаимосвязей. Данная закономерность требует дальнейшего углубленного изучения, в том числе с перспективой дальнейшего применения в клинической практике в качестве одного из признаков ишемического повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом. Иные механизмы, применение которых возможно оценивать как маркеры некротических изменений, в настоящем исследовании не рассматривались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа, основанный на применении методики люминол-зависимой железоиндуцированной хемилюминесценции уровня липидной перекисидации перфузата, полученного до и после перфузии изолированного сердца, является одним из наиболее эффективных методов оценки нарушения структуры миокарда, так как уровень липидной перекисидации был сопоставим с результатами биохимического анализа и морфологического исследования.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счёт средств гранта Российского научного фонда № 24-45-00071 (грант-партнер NSFC: № 82361138563).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов – разработка концепции эксперимента; В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова – проведение исследования; И.Р. Абдурахмонов, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева – поиск научной литературы; Е.А. Смолярчук, А.В. Самородов, М.М. Галагудза – написание рукописи. Все авторы участвовали в подготовке и редактировании текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Roger V.L. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective. // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, No. 10. – P. 1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
2. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Литинская О.А., Покровская М.С., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Долудин Ю.В., Концевая А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 3246. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246
3. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и

- дизайн исследования // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 25–34.
4. Шиготарова Е.А., Галимская В.А., Голубева А.В., Олейников В.Э. Определение размеров инфаркта миокарда современными методами // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 4. – С. 105–110. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000571
 5. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 19(3). – С. 306–316. DOI: 10.14341/omet12804
 6. Левченко И.Н., Владимиров Г.К., Володяев И.В. Изменение структуры и функции цитохрома с при взаимодействии с кардиолипином: структура белка, его пероксидазная активность и свободно радикальные процессы // Гены и клетки. – 2022. – № 3. – С. 133–134.
 7. Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Капустин С.И., Бессмельцев С.С. Окислительно-антиокислительная система организма человека, роль в развитии патологического процесса и его коррекции (обзор литературы) // Вестник гематологии. – 2022. – №4. – С. 52–56.
 8. Галеева Н.В., Валева И.Х., Фазылова Ю.В. Взаимосвязь числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 37–42. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-37-43
 9. Fenouillet E., Mottola G., Kipson N., Paganelli F., Guieu R., Ruf J. Adenosine receptor profiling reveals an association between the presence of spare receptors and cardiovascular disorders // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, No. 23. – P. 5964. DOI: 10.3390/ijms20235964
 10. Peng M.L., Fu Y., Wu C.W., Zhang Y., Ren H., Zhou S.S. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 907757. DOI: 10.3389/fendo.2022.907757
 11. Xu X., Jin K., Bais A.S., Zhu W., Yagi H., Feinstein T.N., Nguyen P.K., Criscione J.D., Liu X., Beutner G., Karunakaran K.B., Rao K.S., He H., Adams P., Kuo C.K., Kostka D., Pryhuber G.S., Shiva S., Ganapathiraju M.K., Porter G.A. Jr., Lin J.I., Aronow B., Lo C.W. Uncompensated mitochondrial oxidative stress underlies heart failure in an iPSC-derived model of congenital heart disease // Cell Stem Cell. – 2022. – Vol. 29, No. 5. – P. 840–855.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2022.03.003
 12. Gumper-Fedus K., Park K.H., Ma H., Zhou X., Bian Z., Krishnamurthy K., Sermersheim M., Zhou J., Tan T., Li L., Liu J., Lin P.H., Zhu H., Ma J. MG53 preserves mitochondrial integrity of cardiomyocytes during ischemia reperfusion-induced oxidative stress // Redox Biol. – 2022. – Vol. 54. – P. 102357. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102357
 13. Wang J., Li S., Yu H., Gao D. Oxidative stress regulates cardiomyocyte energy metabolism through the IGF2BP2-dynamin2 signaling pathway // Biochem Biophys Res Commun. – 2022. – Vol. 624. – P. 134–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.07.089
 14. Harvey F., Aromokunola B., Montaut S., Yang G. The antioxidant properties of glucosinolates in cardiac cells are independent of H2S signaling // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, No. 2. – P. 696. DOI: 10.3390/ijms25020696
 15. Нужный В.П., Киблер Н.А., Цветкова А.С., Харин С.Н., Байрхаев А.Б., Шмаков Д.Н. Влияние предсердной электрической стимуляции на трансмуральную последовательность деполяризации стенок желудочков сердца крыс при золетил-ксилазиновом наркозе // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2023. – Т. 59, № 3. – С. 190–197. DOI: 10.31857/S0044452923030075
 16. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5. – С. 56–57.
 17. Khaliullin F.A., Mamatov Zh.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Bashirova L.I. Synthesis, antiaggregation and antioxidant activity of salts of 2-[(1-iso-butyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthine-8-yl)thio]-acetic acid // Chemical-Pharmaceutical Journal. – 2020. – Vol. 54, No. 9. – P. 9–14. DOI: 10.1007/s11094-020-02293-w
 18. Патент RU 2407062. Способ моделирования инфаркта миокарда у крыс. Ранцев М.А., Сарапульцев П.А., Дмитриев А.Н., Плаксин К.В., Малков А.П., Медведева С.Ю. Заяв. 28.12.2007; опуб. 20.12.2010.
 19. Plitt A., Dargas G. Cardiac enzyme elevation after coronary revascularization // Catheter Cardiovasc Interv. – 2018. – Vol. 91, No. 2. – P. 224–225. DOI: 10.1002/ccd.27502
 20. Fan J., Ma J., Xia N., Sun L., Li B., Liu H. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction // Clin Lab. – 2017. – Vol. 63, No. 3. – P. 427–433. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160533
 21. Минасян С.М., Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Боброва Е.А., Зверев Д.А., Королев Д.В., Дмитриев Ю.В., Васильева М.С., Григорова Ю.Н., Власов Т.Д. Методика перфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 4(32). – С. 54–59.
 22. Liang T., Zhang D., Hu W., Tian C., Zeng L., Wu T., Lei D., Qiang T., Yang X., Sun X. A dual lock-and-key two photon fluorescence probe in response to hydrogen peroxide and viscosity: Application in cellular imaging and inflammation therapy // Talanta. – 2021. – Vol. 235. – P. 122719. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122719
 23. Dreischmeier E., Fahl W.E. Determination of plasma levels of the active thiol form of the direct-acting PrC-210 ROS-scavenger using a fluorescence-based assay // Anal Biochem. – 2021. – Vol. 616. – P. 114100. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114100
 24. Cabello M.C., Bartoloni F.H., Bastos E.L., Baader W.J. The molecular basis of organic chemiluminescence // Biosensors (Basel). – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 452. DOI: 10.3390/bios13040452
 25. Семенюта В.В., Максимов Н. И., Анисимов С.В., Рыков В.В., Мыкольников А.В., Назаров С.Б. Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте реперфузионного повреждения миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 4954. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4954
 26. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 318–325. DOI: 10.15690/vramn1360
 27. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б.,

- Шаноян А.С. Клинический случай стентирования коронарной артерии под контролем ВСУЗИ у больного с хронической почечной недостаточностью // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 342–347. DOI: 10.24060/2076-3093-2023-13-4-342-347
28. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б., Шаноян А.С. Эндovasкулярное лечение пациента с многососудистым поражением в сочетании с хронической окклюзией правой коронарной артерии. Креативная хирургия и онкология. – 2022. – № 12(3). – С. 217–223. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-217-223
29. Полещенко Я.И., Процак Е.С., Дружининский Д.А., Галагудза М.М., Минасян С.М., Борщев Ю.Ю., Курилов А.Б., Сонин Д.Л. Методика исследования состояния сердца у асистолических доноров в эксперименте на мелких лабораторных животных. Трансляционная медицина. – 2021. – № 8(5). – С. 50–56. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-50-56

АВТОРЫ

Ванг Юи – PhD, профессор Ханчжойского педагогического университета, Институт фармации, Китай. ORCID ID: 0000-0001-9048-0092. E-mail: yi.wang1122@hznu.edu.cn

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

Кудлай Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Щекин Влас Сергеевич – заведующий научно-морфологической лабораторией ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2202-7071. E-mail: vlas-s@mail.ru

Завадич Ксения Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4792-7132. E-mail: kzavadich@mail.ru

Сологова Сусанна Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии

Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8526-7147. E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Корнопольцева Любовь Васильевна – студент 4-го курса фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0005-7264-6438. E-mail: kornopolitseva_l_v@staff.sechenov.ru

Крылова Ирина Дмитриевна – студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8979-9135. E-mail: i.krylova16@yandex.ru

Абдурахмонов Илхомжон Рустамович – PhD, заведующий кафедрой клинической фармакологии СГМУ, Республика Узбекистан. ORCID ID: 0000-0003-4409-0186. E-mail: makval81@rambler.ru

Галагудза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-5129-9944. E-mail: galagoudza@mail.ru

Самородов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9302-499X. E-mail: avsamorodov@gmail.com

УДК 615.322/072



Разработка и валидация методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина в экстрактах из кожуры клубней картофеля клубненосного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии

Т.О. Острикова, Н.Г. Богомолов, П.Ю. Мыльников, А.В. Шулькин, И.В. Черных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

E-mail: tostrikova0@gmail.com

Получена 26.03.2024

После рецензирования 28.08.2024

Принята к печати 10.10.2024

Перспективными метаболитами картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum* L., сем. *Solanaceae*) являются α -соланин, α -чаконин и их агликон соланидин.

Цель. Разработка и валидация методики количественного анализа α -соланина, α -чаконина и соланидина в сухих экстрактах из кожуры клубней картофеля клубненосного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ/МС/МС).

Материалы и методы. Анализ выполнялся в градиентном режиме на хроматографе «Ultimate 3000» (ThermoFisher, США) с тандемным масс-селективным детектором TSQ Fortis и колонкой UCT Selectra C18 4,6 мм×100 мм, 3 мкм, 100 Å. В работе использовался электроспрей в положительном режиме ионизации. Для количественного анализа применялись следующие переходы масс: α -соланин – 868,4→398,3 m/z; α -чаконин – 853,4→706,3 m/z; соланидин – 398,3→98,1 m/z. Переходы масс для внутреннего стандарта фексофенадина: 502,3→171 m/z и 502,3→466,2 m/z. Время анализа составило 10 мин. Разработанные условия хроматографирования были проверены на пригодность. Валидацию проводили по следующим параметрам: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность и нижний предел количественного определения.

Результаты. Процедура валидации показала, что методика была селективной, достаточно чувствительной в отношении α -соланина, α -чаконина и соланидина (нижний предел количественного определения составил соответственно 50, 10 и 2 нг/мл), линейна в интервале концентраций соответственно 50–5000, 10–5000 и 2–100 нг/мл, обладала удовлетворительной правильностью (RSD не превышали 7% для каждого из веществ), достаточной прецизионностью (для α -соланина RSD не превышало 5%, для α -чаконина, соланидина – не более 10%).

Заключение. Разработана и валидирована методика количественного определения α -соланина, α -чаконина и соланидина в сухих экстрактах, полученных из кожуры клубней картофеля клубненосного, методом ВЭЖХ-МС/МС. Данная методика может быть использована в рутинной практике количественного определения гликоалкалоидов при анализе их содержания в пищевых продуктах и комбинированных лекарственных средствах.

Ключевые слова: валидация; гликоалкалоиды; α -соланин; α -чаконин; соланидин; картофель клубненосный; ВЭЖХ/МС/МС

Список сокращений: ГА – гликоалкалоиды; ВЭЖХ/МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектированием; ДМСО – диметилсульфоксид; ОФС – общая фармакопейная статья; ГФ РФ XV изд. – Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания; НПКО – нижний предел количественного определения; ИФА – иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Т.О. Острикова, Н.Г. Богомолов, П.Ю. Мыльников, А.В. Шулькин, И.В. Черных. Разработка и валидация методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина в экстрактах из кожуры клубней картофеля клубненосного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):117-130. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-117-130

© Т.О. Острикова, Н.Г. Богомолов, П.Ю. Мыльников, А.В. Шулькин, И.В. Черных, 2024

For citation: T.O. Ostrikova, N.G. Bogomolov, P.Y. Mylnikov, A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh. Development and validation of methods for quantitative determination of α -solanine, α -chaconine, solanidine in extracts from potato tuber peels BY High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2):117-130. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-117-130

Development and validation of methods for quantitative determination of α -solanine, α -chaconine, solanidine in extracts from potato tuber peels BY High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry

T.O. Ostrikova, N.G. Bogomolov, P.Y. Mylnikov, A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
9 Vysokovolt'naya Str., Ryazan, Russia, 390026

E-mail: tostrikova0@gmail.com

Received 26 March 2024

After peer review 28 Aug 2024

Accepted 10 Oct 2024

Promising metabolites of potato tuberosum (*Solanum tuberosum* L., f. *Solanaceae*) are α -solanine, α -chaconine and their aglycone solanidine.

The aim of the work was to develop and validate methods for a quantitative analysis of α -solanine, α -chaconine and solanidine in dry extracts from the potato tuber peels by a high-performance liquid chromatography with a tandem mass-selective detection (HPLC/MS/MS).

Materials and methods. The analysis was performed in a gradient mode on an Ultimate 3000 chromatograph (ThermoFisher, USA) with a TSQ Fortis tandem mass-selective detector and a 4.6 mm×100 mm, 5 μ m, 100 Å UCT Selectra C18 column. An electrospray in a positive ionization mode was used in this work. The following mass transitions were used for the quantitative analysis: α -solanine, 868.4→398.3 m/z; α -chaconine, 853.4→706.3 m/z; solanidine, 398.3→98.1 m/z. The following mass transitions were used for the internal standard fexofenadine: 502.3→171 m/z and 502.3→466.2 m/z. The analysis time was 10 min. The developed chromatography conditions were validated for a suitability. The validation was performed according to the following parameters: specificity, analytical range, linearity, correctness, precision and a lower limit of quantification.

Results. The validation procedure showed that the methodology was selective, sufficiently sensitive for α -solanine, α -chaconine and solanidine (lower limits of the quantification were 50, 10 and 2 ng/mL, respectively), the linear in the concentration range of 50–5000, 10–5000 and 2–100 ng/mL, respectively; it was satisfactorily correct (RSD did not exceed 7% for each of the substances) and sufficiently sensitive (RSD for α -solanine did not exceed 5%, for α -chaconine and solanidine – not more than 10%).

Conclusion. A technique for a quantitative determination of α -solanine, α -chaconine and solanidine in dry extracts obtained from potato tuber peels by HPLC/MS/MS has been developed and validated. This technique can be used in the routine practice of the glycoalkaloids quantitative determination when analyzing their content in food products and combination medicines.

Keywords: validation; glycoalkaloids; α -solanine; α -chaconine; solanidine; tuberous potato; HPLC-MS/MS

Abbreviations: Gas – glycoalkaloids; HPLC/MS/MS – high-performance liquid chromatography with a mass-selective detection; DMSO – dimethyl sulfoxide; GPM – general pharmacopoeial monograph; SPH RF XV ed. – State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV edition; LLQ – Lower Level of Quantification; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay.

ВВЕДЕНИЕ

Растительные организмы являются уникальными продуцентами биологически активных веществ с широким спектром фармакологических эффектов, а именно антисептического, противомикробного, противоопухолевого [1]. Вторичный метаболизм растений позволяет получить принципиально новые соединения, отличающиеся собственным механизмом действия. Комплекс растительных метаболитов – флавоноидов, алкалоидов и терпеноидов в сумме с сопутствующими веществами, – оказывает эффективное и зачастую относительно безопасное терапевтическое действие [2].

Более 90 различных гликоалкалоидов (ГА) были описаны у 300 видов растений семейства пасленовые (*Solanaceae*). В научной литературе есть сведения об их токсичности, однако также сообщается о ряде полезных фармакологических свойств, в том

числе противоопухолевых, противомикробных, противогрибковых и т.д. [3]. Данный факт актуализирует разработку методик экстракции ГА, их анализ и последующую оценку терапевтического потенциала с последующим определением их активности.

В качестве источника сырья для получения фармацевтической субстанции ГА перспективно использование популярного пищевого растения – картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum* L.), который содержит гликозилированные алкалоиды группы соланидина: α -соланина и α -чаконина, процент отходов которого занимают третье место после зерновых культур и молочной продукции¹.

Для выбора оптимальной методики извлечения

¹ Серпова О.С., Борченков Л.А. Ресурсосберегающие технологии переработки картофеля: научный аналитический обзор. Москва: Росинформаротех, 2009. – 84 с.

ГА, а также последующей стандартизации экстрактов и оценки их фармакологической активности необходима разработка чувствительной, воспроизводимой и селективной методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, а также их агликона соланидина в соответствующей матрице с доказательством её пригодности путём анализа её метрологических характеристик.

В литературе описан ряд методик количественного определения ГА, однако часть исследований посвящена индивидуальным соединениям [4, 5], другие методики сложны в части пробоподготовки (например, гетерогенный ИФА) [6, 7], некоторые обладают низкой селективностью (ВЭЖХ-УФ) [8, 9] или недостаточной аналитической областью [10, 11]. Последний критерий особенно важен при подборе методики экстракции, так как уровень ГА зависит как от нативного состояния сырья (генетически запрограммированная концентрация, стресс-факторы и т.д.), так и от природы используемого экстрагента, режима изолирования, дополнительно вводимых модификаций.

Процедура валидации методики количественного определения индивидуальных ГА при совместном их присутствии в экстракте из кожуры клубней картофеля клубненосного, согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.), позволит однозначно судить о приемлемости выбранного способа экстракции.

ЦЕЛЬ. Разработка и валидация методики количественного определения α -соланина, α -чаконина и соланидина в сухих экстрактах, полученных из кожуры клубней картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum*, сем. *Solanaceae*), методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ/МС/МС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие реактивы и химические субстанции: стандартные образцы α -соланина, α -чаконина, соланидина (Sigma Aldrich, США), фексофенадина (United States Pharmacopoeia Reference Standard, США; CAS No. 153439-40-8), метанол для градиентной ВЭЖХ (Химмед, Россия), кислота муравьиная 98%-я для аналитики (Panreac, Испания), вода ВЭЖХ-МС (VWR, Франция), диметилсульфоксид (ДМСО) (ООО НПП ПанЭко, Россия), 5%-й раствор кислоты уксусной (ООО ТЕХПЛАНТ, Россия), Хэнкса раствор без фенолового красного (HBSS; ООО НПП ПанЭко, Россия).

Разработку методики проводили при помощи оборудования: хроматограф «Ultimate 3000» (ThermoFisher, США) с tandemным масс-селективным детектором TSQ Fortis (ThermoFisher, США),

оснащенный автосамплером и дегазатором, колонкой Selectra C18 4.6 мм×100 мм, 3 мкм, 100 Å с предколонкой Selectra C18 SLC-18GDC46-3UM (UCT, США). В качестве вспомогательного оборудования применялись: центрифуга для микрокувет (Elmi, Латвия); весы аналитические ЛВ 210-а (Сартогосм, Россия), встряхиватель Vortex (Heidolph, Германия). Управление хроматографической системой, а также математическую обработку данных проводили с помощью программы Thermo Scientific Xcalibur (ver. 4.2.47).

Разработка методики заключалась в подборе способа фрагментации, выборе внутреннего стандарта и состава подвижной фазы.

Параметры фрагментации подбирали в полуавтоматическом режиме (энергии фрагментации подбирались автоматически). Для регистрации выбирали два наиболее интенсивных фрагмента. Подбор условий фрагментации проводили при подаче аргона под давлением 1,5, 2,0, 2,5 и 3,0 МТорр.

Хроматографическую методику настраивали на водно-метанольной фазе с колонкой C18. Изначально использовали изократический режим элюирования с 25, 50 и 80% метанола для оценки влияния органического растворителя на разделение веществ, их времена удерживания и хроматографические параметры системы. По полученным результатам подбирали профиль градиентного элюирования для оптимизации хроматографических параметров. Поскольку на данном этапе уже были получены удовлетворительные параметры хроматографии и чувствительность, тестирование водно-ацетонитрильной фазы признано нецелесообразным.

Подбор внутреннего стандарта осуществляли из 6 веществ: фексофенадин, анастразол, валсартан, амантадин, амлодипин, метопролол в концентрациях от 1 до 10 нг/мл. Наилучшие результаты в плане воспроизводимости результатов отмечены у фексофенадина, который и выбран в качестве внутреннего стандарта в концентрации 1 нг/мл.

Хроматографирование проводили в градиентном режиме элюирования: растворитель А – 0,1%-я водная муравьиная кислота, растворитель В – метанол согласно таблице 1.

Температура исследуемых образцов составляла 20°C, температура хроматографической колонки – 35°C; поддерживали с помощью термостата. Скорость потока подвижной фазы 400 мкл/мин. Объём вкальваемой пробы составлял 20 мкл, вводился с помощью автосамплера при температуре 8°C.

Продукты распада молекулярного иона фиксировали с помощью квадрупольного масс-детектора при воздействии электроспрея в положительном режиме ионизации.

Скорость потока оболочечного газа (Sheath Gas) составляла 50 Arb, вспомогательного газа (Aux Gas) – 10 Arb, продувочного газа (Sweep Gas) – 1 Arb, температура трубки для переноса ионов – 300°C,

температура испарителя – 350°C. Для детектирования использовали следующие переходы масс: α -соланин – 868,4→98,1 m/z, 868,4→398,3 m/z (данный переход использовался для количественного определения) при энергии столкновения 60 В; α -чаконин – 853,4→398,3 m/z, 853,4→706,3 m/z (данный переход использовался для количественного определения) при энергии столкновения 60 В; соланидин – 398,3→98,1 m/z (данный переход использовался для количественного определения) при энергии столкновения 43 В, 398,3→382,3 m/z при энергии столкновения 48 В, фрагментация источника 20 В, CID газ 2 мТорр. Переходы для фексофенадина: 502,3→171 m/z и 502,3→466,2 m/z при энергии столкновения 27 В. Время одного анализа составляло 10 мин.

Структурные формулы анализируемых веществ и фрагментация их молекул представлены на рисунках 1–4.

Валидация аналитической методики

Валидация хроматографических методик подразумевает доказательство их пригодности для конкретных целей и регламентируется рядом отечественных нормативных документов².

Оценку методики проводили согласно ГФ РФ XV изд. по следующим параметрам: пригодность хроматографической системы³, специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная прецизионность) и нижний предел количественного определения.

Приготовление растворов стандартных образцов

По требованиям ГФ РФ XV изд. для оценки валидационных параметров аналитической методики (правильность, прецизионность на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности) необходимо использовать растворы со 100% от номинального значения исследуемого вещества, однако данные концентрации в экстрактах, полученных различными способами, могут существенно варьироваться. В связи с этим для подбора таких концентраций было проведено предварительное исследование, заключающееся в оценке содержания α -соланина, α -чаконина и соланидина, извлечённых из инсолированной кожуры клубней картофеля с помощью различных экстрагентов (пиридин, метанол, этанол, уксусная кислота 5%-я водная) в соответствии с физико-химическими свойствами веществ. Анализ проводили

методом ВЭЖХ/МС/МС с помощью частично валидированной методики (с удовлетворительной линейностью и воспроизводимостью). Содержание α -соланина в 4-х полученных экстрактах составило 252,61±182,85 нг/мл, α -чаконина – 451,33±100,33 нг/мл, соланидина – 4,60±1,72 нг/мл. Усреднённые концентрации в дальнейшем использовали в качестве теоретических (100%) для расчёта метрологических характеристик [12].

Приготовление растворов стандартных образцов α -соланина, α -чаконина и соланидина проводили следующим образом: в 1 мл ДМСО растворяли 1 мг субстанции, выдерживали при 50°C в ультразвуковой ванне 60 мин, разводили в 10 раз раствором ДМСО, затем раствором Хэнкса (HBSS) до концентраций 50, 250, 300, 500, 1000 и 5000 нг/мл (α -соланин); 10, 50, 400, 450, 500, 1000, 2000 и 5000 нг/мл (α -чаконин); 2, 3, 3,2, 4, 4,8, 5, 10 и 100 нг/мл (соланидин). Пробоподготовку проводили путём разведения в 10 раз метанолом, содержащим внутренний стандарт – фексофенадин (1 нг/мл) и последующим центрифугированием при 1500 г в течение 10 мин.

Количественное определение осуществляли по калибровочному графику, а нормализацию аналитического отклика проводили по внутреннему стандарту:

$$K = \frac{S_{[\text{аналит}]}}{S_{[\text{вн. стандарт}]}}$$

где K – нормализованный аналитический отклик, %; $S_{[\text{аналит}]}$ – площадь пика определяемого компонента, %; $S_{[\text{вн. станд}]}$ – площадь пика внутреннего стандарта, %.

Приготовление испытуемых растворов

Для апробации разработанной ВЭЖХ-методики был проведён анализ сухого экстракта кожуры клубней картофеля клубненосного сорта Гала (Рязанская область, Клепиковский район, п.г.т. Тума). Предварительная обработка клубней включала двухнедельную инсоляцию дневным светом для максимизации накопления ГА. Далее анализировали сухой экстракт, полученный путём 3-кратной мацерации сухой кожуры 5%-м водным раствором кислоты уксусной.

1 мг сухого экстракта разводили в 1 мл ДМСО, выдерживали 60 мин при 50°C в ультразвуковой бане, центрифугировали 10 мин при 1500 г, надсадок разводили в 10 раз раствором ДМСО, затем также в 10 раз буферным раствором HBSS. Пробоподготовку и расчёты проводили по описанной выше методике.

Подготовка рабочих растворов для валидационной оценки по показателю «линейность»

Для определения критерия линейности использовали растворы 6 концентраций для

² ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/validatsiya-analiticheskikh-metodik/>

³ ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/2-1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza-khromatografiya/>

α -соланина (50, 250, 300, 500, 1000 и 5000 нг/мл), 8 точек для α -чаконина (10, 50, 400, 450, 500, 1000, 2000 и 5000 нг/мл) и 7 для соланидина (2, 3, 3,2, 4, 4,8, 5, 10 и 100 нг/мл) соответственно по 3 повторения для каждой с последующей пробоподготовкой.

Подготовкам рабочих растворов для валидационной оценки по показателям «прецизионность», «внутрилабораторная прецизионность», «правильность»

Проверка прецизионности включала приготовление растворов стандартных образцов α -соланина (250 нг/мл), α -чаконина (450 нг/мл) и соланидина (4,0 нг/мл) в 6 повторностях каждой концентрации.

Растворы для оценки показателя «внутрилабораторной прецизионности» готовились другим исследователем по аналогичной методике.

Для оценки правильности были выбраны для α -соланина концентрации 200, 250 и 300 нг/мл испытуемых растворов. Растворы α -чаконина готовили в концентрациях 400, 450 и 500 нг/мл; соланидин – 3,2, 4,0 и 4,8 нг/мл. Все растворы готовили в трех повторностях. Таким образом, всего анализу подверглись по 9 рабочих растворов каждого вещества.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили с применением офисного пакета Microsoft Office 2019 (Microsoft Inc., США) и программы Statistica 13.0 (StatSoft, США). Характер распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки линейности применяли коэффициент корреляции Пирсона. Для построения уравнения взвешенной регрессии использовали программу MS Excel 2019 с расширением PkSolver. Данный параметр применяли для более точного построения калибровочного графика в районе низких концентраций.

Для доказательства отсутствия различия дисперсий при анализе внутрилабораторной прецизионности использовали критерии Фишера. С помощью критерия Стьюдента сравнивали средние значения результатов анализа, полученных разными исследователями. В таблицах представлены метрологические характеристики: среднее арифметическое (\bar{x}), дисперсия (S^2), стандартное отклонение (SD, S_g), относительное стандартное отклонение (RSD, $S_{g\%}$), полуширина доверительного интервала величины (Δx), относительные ошибки результата отдельного определения (ϵ), граничные значения доверительного интервала результата отдельного определения ($\bar{x} \pm \Delta x$).

В связи с тем, что полученные данные имели нормальное распределение, результаты в тексте были представлены в виде среднего арифметического (среднее значение 3-х параллельных измерений) \pm стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пригодность хроматографической системы

Для оценки пригодности хроматографической системы последовательно анализировали в шестикратной повторности растворы α -соланина, α -чаконина и соланидина в концентрациях 250, 450 и 4,8 нг/мл соответственно.

Основные характеристики пиков целевых веществ на хроматограммах растворов стандартных образцов представлены в таблице 2.

Исходя из представленных данных, величины RSD для площадей пиков каждого из анализируемых веществ и внутреннего стандарта не превышали 2%. Число теоретических тарелок превышало 2000. Факторы асимметрии соответствовали допустимому диапазону – 0,7–2,5 [13].

Таким образом, разработанная система соответствует требованиям ГФ РФ XV изд. ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография⁴.

Валидационная оценка разработанной методики

Валидацию методики анализа количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина методом ВЭЖХ/МС/МС в экстракте проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XV изд.

В качестве внутреннего стандарта выбран фексофенадин в метаноле с концентрацией 1 нг/мл из-за наилучшей воспроизводимости результатов анализа.

Времена удерживания α -соланина, α -чаконина и соланидина при анализе сухого экстракта, содержащего целевые вещества и используемого для апробации методики, совпадали с таковыми на хроматограммах стандартных растворов (Рис. 5). Сопутствующих веществ, элюирующихся в соответствующее время, не наблюдалось, что подтверждало специфичность методики.

Следует отметить, что при анализе полученных растительных экстрактов на хроматограммах наблюдался пик вещества со временем удерживания, совпадающим с таковым для α -соланина и α -чаконина ($t_R=4,79 \pm 0,02$ мин и $t_R=4,78 \pm 0,015$ мин), а по молекулярной массе – соответствующий агликону – соланидину ($m/z=398,3$). При этом время удерживания для соланидина при $t_R=5,38 \pm 0,0098$ мин. Вероятнее всего, в процессе ионизации ГА в масс-детекторе происходил разрыв гликозидной связи с высвобождением агликона. Содержание соланидина относительно содержания в пробе суммы гликозидов составляло не более 2% по массе.

Линейность методик устанавливалась в диапазоне предполагаемой аналитической области концентраций целевых веществ, включающей от

⁴ Там же.

80 до 120% содержания каждого компонента в экстрактах кожуры клубней картофеля, согласно таблице 3. Калибровочные графики зависимости площади пиков от концентрации компонентов, уравнения регрессии и коэффициенты корреляции представлены на рисунках 6–8.

Полученные коэффициенты корреляции превышали значение 0,99, что соответствует требованиям ГФ РФ XV изд.

Нижний предел количественного определения (НПКО) рассчитывался путём сравнения максимальной интенсивности отклика детектора при инъекции холостой пробы (5% ДМСО, 95 мл раствора HBSS, 10 мл метанола с внутренним стандартом) и пробы с минимальными концентрациями аналитов. За НПКО принимали концентрации целевых веществ, которые давали отклик детектора не менее, чем в 10 раз превышающий уровень шума на промежутке времени $t_{уд}$ аналита ± ширина пика у основания, полученного после инъекции пробы с максимальной концентрацией рабочего диапазона. Кроме того, повторяемость и правильность 5 инъекций растворов с концентрацией, соответствующей НПКО, не превышали 20%. НПКО для α -соланина составил 50 нг/мл, для α -чаконина – 10 нг/мл, соланидина – 2,0 нг/мл.

Прецизионность (повторяемость) методики оценивалась по 6 точкам одной концентрации, равной 100% от номинальной (табл. 4).

Для α -соланина в концентрации 250 нг/мл величина RSD не превышала 5%. Для α -чаконина в концентрации 450 нг/мл и соланидина в концентрации 4 нг/мл RSD не превышала 10%.

Внутрилабораторная прецизионность оценивалась по 6 точкам 100% от номинальных концентраций исследуемых веществ, приготовленных двумя исследователями в одной лаборатории, с использованием одного оборудования и материалов. Данные представлены в таблице 5.

Критерии Фишера, рассчитанные для α -соланина, α -чаконина и соланидина, были меньше табличных и составили 1,18, 1,19 и 1,15 соответственно. Вычисленные критерии Стьюдента для веществ были равны соответственно 0,46, 0,42 и 1,41 при уровне значимости 95%, числе степеней свободы 10, что также было ниже табличных значений.

Для оценки правильности анализировали параметры 9 точек (табл. 6). Рассчитывали открываемость, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение.

В результате RSD не превышали 7% для каждого из веществ.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГА являются перспективными фармакологическими агентами в связи с широким спектром биологических эффектов [14, 15]. Использование экстрактов из

растительного сырья требует предварительной стандартизации – в первую очередь, доказательства процентного содержания целевых веществ.

В литературе описан ряд методов определения содержания ГА в картофельных продуктах: высокоэффективная тонкослойная хроматография [16, 17], иммуноферментный анализ (ИФА) гетерогенный [6, 7] и гомогенный в сочетании с капиллярным электрофорезом [18], высокоэффективная жидкостная хроматография с применением УФ-детектирования [8, 9] или тандемной масс-спектрометрии [19–21].

Минусами твердофазного ИФА являются низкая воспроизводимость, значительная длительность, а также высокая стоимость анализа. Высокоэффективный капиллярный электрофорез в сочетании с лазерно-флуоресцентной детекцией ограниченно применяется при анализе малорастворимых в воде и водноспиртовых растворах веществ. Также применение лазерно-флуоресцентного детектора подразумевает многостадийную подготовку к анализу (выделение, очистка, метка) [19].

ГА имеют близкие максимумы поглощения, лежащие в диапазоне 200–208 нм, в связи с чем снижается селективность и чувствительность количественного определения с применением ультрафиолетового детектора. С помощью высокоэффективной тонкослойной хроматографии возможно открыть 10 нг алкалоидов, тогда как чувствительность ВЭЖХ/МС/МС зачастую существенно выше [22, 23]. Также для описанных методов (за исключением масс-детектирования) проблемой является разделение близких по физико-химическим свойствам веществ, например, α -соланина и α -чаконина, что снижает их селективность.

Таким образом, актуальным является разработка высокочувствительной методики, позволяющей анализировать одновременно α -соланин, α -чаконин и их агликон в многокомпонентных растительных экстрактах с минимальной пробоподготовкой и удовлетворительными метрологическими характеристиками.

Дискутабельным является ряд вопросов, а именно о проведении валидации методики, которую предполагается использовать для количественного определения веществ в образцах с потенциально широким диапазоном их концентраций (при применении различных экстрагентов или методик экстракции).

Установление предела количественного определения не регламентируется ГФ РФ XV изд., однако, ввиду анализа неизвестных концентраций целевых веществ в ходе подбора методики экстракции необходимо было определение данного критерия.

Таблица 1 – Соотношение компонентов подвижной фазы по объему в зависимости от времени элюирования

Время анализа, мин	0,1%-я водная муравьиная кислота	Метанол
1–5	65%	35%
6–8	30%	70%
9	10%	90%
10	1%	99%

Таблица 2 – Данные оценки пригодности хроматографической системы

Анализируемое вещество	Параметр			
	Время удерживания, мин	RSD площади пика, %	Фактор асимметрии, A_s	Число теоретических тарелок, N
Фексофенадин	5,27±0,037	1,67	1,42	15620,64
α-соланин	4,85±0,0033	1,85	0,96	8827,11
α-чаконин	4,83±0,013	1,73	0,96	8790,29
Соланидин	5,38±0,0098	1,74	0,87	10644,34

Таблица 3 – Исходные концентрации веществ для оценки линейности методики

Концентрация раствора стандартного образца, нг/мл	Площадь пика стандартного образца, mAU×мин	Площадь пика стандартного образца в пересчёте на внутренний стандарт, %	Рассчитанная концентрация стандартного образца, нг/мл	R, %	
α-соланин	50	8003	0,24	54,91	109,82
	250	20994	0,90	237,72	95,088
	300	25957	1,16	308,52	102,84
	500	40719	2,13	573,15	114,63
	1000	72572	3,95	1072,42	107,24
	5000	295813	17,73	4855,96	97,12
α-чаконин	10	124	0,04	8,50	85,00
	50	799	0,04	50,08	100,16
	400	5339	0,29	399,62	99,91
	450	6103	0,32	435,51	96,78
	500	8024	0,40	544,31	108,86
	1000	14759	0,84	1142,53	114,25
	2000	22347	1,44	1949,54	97,48
	5000	52103	3,60	4879,91	97,60
Соланидин	2,0	1355	0,05	2,54	117,00
	3,2	2840	0,11	3,48	111,88
	4,0	2924	0,12	3,65	93,75
	4,8	4093	0,18	4,39	93,54
	5,0	4064	0,19	4,68	95,40
	10,0	13746	0,46	8,62	87,10
	100,0	138737	6,75	101,64	101,37

Таблица 4 – Результаты оценки прецизионности методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина (уровень повторяемости)

Анализируемый компонент, нг/мл	Площадь пика стандартного образца, мАУ \times мин	Площадь пика стандартного образца в пересчёте на внутренний стандарт, %	Рассчитанная концентрация стандартного образца, нг/мл	Метрологические характеристики
α -соланин, 250	21945	0,92	242,33	\bar{x} =249,18 нг/мл S ² =136,33 нг/мл SD=11,68 нг/мл RSD=4,69% Δx = \pm 10,12 нг/мл ϵ = \pm 4,06% \bar{x} \pm Δx =249,18 \pm 10,12 нг/мл
	22258	0,90	237,49	
	22453	0,92	243,98	
	20138	0,92	243,41	
	23007	1,00	264,98	
	21626	0,99	262,88	
α -чаконин, 450	7790	0,36	484,60	\bar{x} =456,52 нг/мл S ² =1165,93 нг/мл SD=34,15 нг/мл RSD=7,48% Δx = \pm 29,59 нг/мл ϵ = \pm 6,48% \bar{x} \pm Δx =456,52 \pm 29,59 нг/мл
	7997	0,35	476,16	
	7532	0,33	455,45	
	7562	0,36	487,76	
	5339	0,29	399,62	
	6103	0,32	435,51	
Соланидин, 4,0	3562	0,15	4,08	\bar{x} =3,89 нг/мл S ² =0,13 нг/мл SD=0,36 нг/мл RSD=9,35% Δx = \pm 0,32 нг/мл ϵ = \pm 8,11% \bar{x} \pm Δx =3,89 \pm 0,32нг/мл
	2288	0,13	3,89	
	4093	0,18	4,49	
	3483	0,12	3,65	
	3615	0,12	3,75	
	4799	0,19	4,77	

Таблица 5 – Результаты оценки прецизионности (уровень внутрилабораторной прецизионности) методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина

Площадь пика стандартного образца, мАУ \times мин	Площадь пика стандартного образца в пересчёте на внутренний стандарт, %	Рассчитанная концентрация стандартного образца, нг/мл	Площадь пика стандартного образца, мАУ \times мин	Площадь пика стандартного образца в пересчёте на внутренний стандарт, %	Рассчитанная концентрация стандартного образца, нг/мл	Метрологические характеристики
I исследователь			II исследователь			
α -соланин						
$t_{\text{выч.}}=0,46 < t (95\%; 10)$, $F_{\text{выч.}}=1,18 < F (95\%; 5, 5)$ – различия между результатами случайны						
21945	0,92	242,33	22848	0,97	257,67	\bar{x} =245,91 нг/мл S ² =115,097 нг/мл SD=10,73 нг/мл RSD=4,36% Δx = \pm 9,30 нг/мл ϵ = \pm 3,78% \bar{x} \pm Δx = 245,91 \pm 3,78 нг/мл
22258	0,90	237,49	22635	0,96	253,65	
22453	0,92	243,98	22164	0,89	235,62	
20138	0,92	243,41	22258	0,90	237,72	
23007	1,00	264,98	22935	0,89	235,32	
21626	0,99	262,90	22872	0,97	255,51	
α -чаконин						
$t_{\text{выч.}}=0,42 < t (95\%; 10)$, $F_{\text{выч.}}=1,19 < F (95\%; 5, 5)$ – различия между результатами случайны						
7790	0,36	484,60	8343	0,37	505,77	\bar{x} =465,14 нг/мл S ² =976,47 нг/мл SD=31,25 нг/мл RSD=6,72% Δx = \pm 27,08 нг/мл ϵ = \pm 5,82% \bar{x} \pm Δx =465,14 \pm 6,48 нг/мл
7997	0,35	476,16	6103	0,32	503,51	
7532	0,33	455,45	7532	0,33	435,51	
7562	0,36	487,76	2823	0,38	445,61	
5339	0,29	399,62	6318	0,33	444,99	
6103	0,32	435,51	7418	0,37	455,46	
Соланидин						
$t_{\text{выч.}}=1,41 < t (95\%; 10)$, $F_{\text{выч.}}=1,15 < F (95\%; 5, 5)$ – различия между результатами случайны						
3562	0,15	4,08	3615	0,118	3,653	\bar{x} =3,86 нг/мл S ² =0,13 нг/мл SD=0,36 нг/мл RSD=9,16 % Δx = \pm 0,31 нг/мл ϵ = \pm 7,94% \bar{x} \pm Δx =3,86 \pm 0,31нг/мл
2288	0,13	3,89	3483	0,120	3,681	
4093	0,18	4,49	3155	0,110	3,540	
3483	0,12	3,65	4697	0,147	4,075	
3615	0,12	3,75	4093	0,175	4,486	
4799	0,19	4,77	2921	0,124	3,749	

Таблица 6 – Результаты оценки правильности методики количественного определения α -соланина, α -чаконина, соланидина

Концентрация стандартного раствора, нг/мл	Площадь пика стандартного образца, мАУ×мин	Площадь пика стандартного образца в пересчёте на внутренний стандарт, %	Найдено, нг/мл	R, %	Метрологические характеристики	
α-соланин						
200	18565	0,817	214,44	107,22	\bar{x} =98,23% SD=5,43 RSD=5,53%	
200	19026	0,743	194,24	97,12		
200	19411	0,723	188,69	94,35		
250	21945	0,918	242,33	96,93		
250	20138	0,922	243,41	97,36		
250	22453	0,924	243,98	97,59		
300	42062	1,154	307,01	102,34		
300	23007	1,001	264,98	88,33		
300	25957	1,160	308,52	102,84		
α-чаконин						
400	6407	0,290	394,69	98,67		\bar{x} =101,25% SD=4,52 RSD=4,47%
400	6545	0,285	388,71	97,18		
400	5339	0,293	399,62	99,91		
450	7532	0,334	455,45	101,21		
450	8063	0,370	503,51	111,89		
450	7002	0,320	435,51	96,78		
500	8343	0,371	505,45	101,09		
500	8223	0,371	504,89	100,98		
500	8027	0,381	517,86	103,57		
Соланидин						
3,2	3626	0,092	3,27	97,98	\bar{x} =96,81% SD=6,28 RSD=6,49%	
3,2	3278	0,082	3,12	102,60		
3,2	3455	0,082	3,13	102,33		
4,0	4987	0,147	4,075	98,17		
4,0	3615	0,118	3,65	109,51		
4,0	3483	0,120	3,68	108,67		
4,8	4064	0,194	4,77	100,59		
4,8	6965	0,210	5,01	95,80		
4,8	4697	0,147	4,075	117,81		

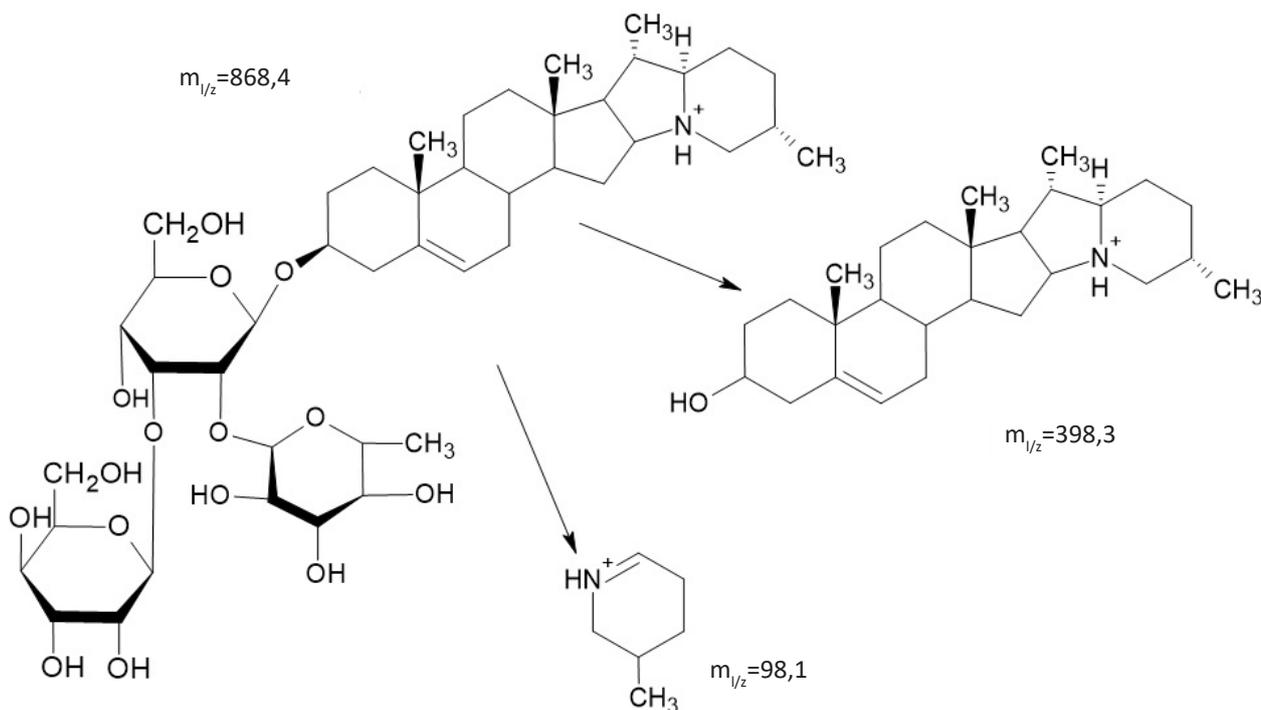


Рисунок 1 – Структурная формула α -соланина и фрагментация его молекулы

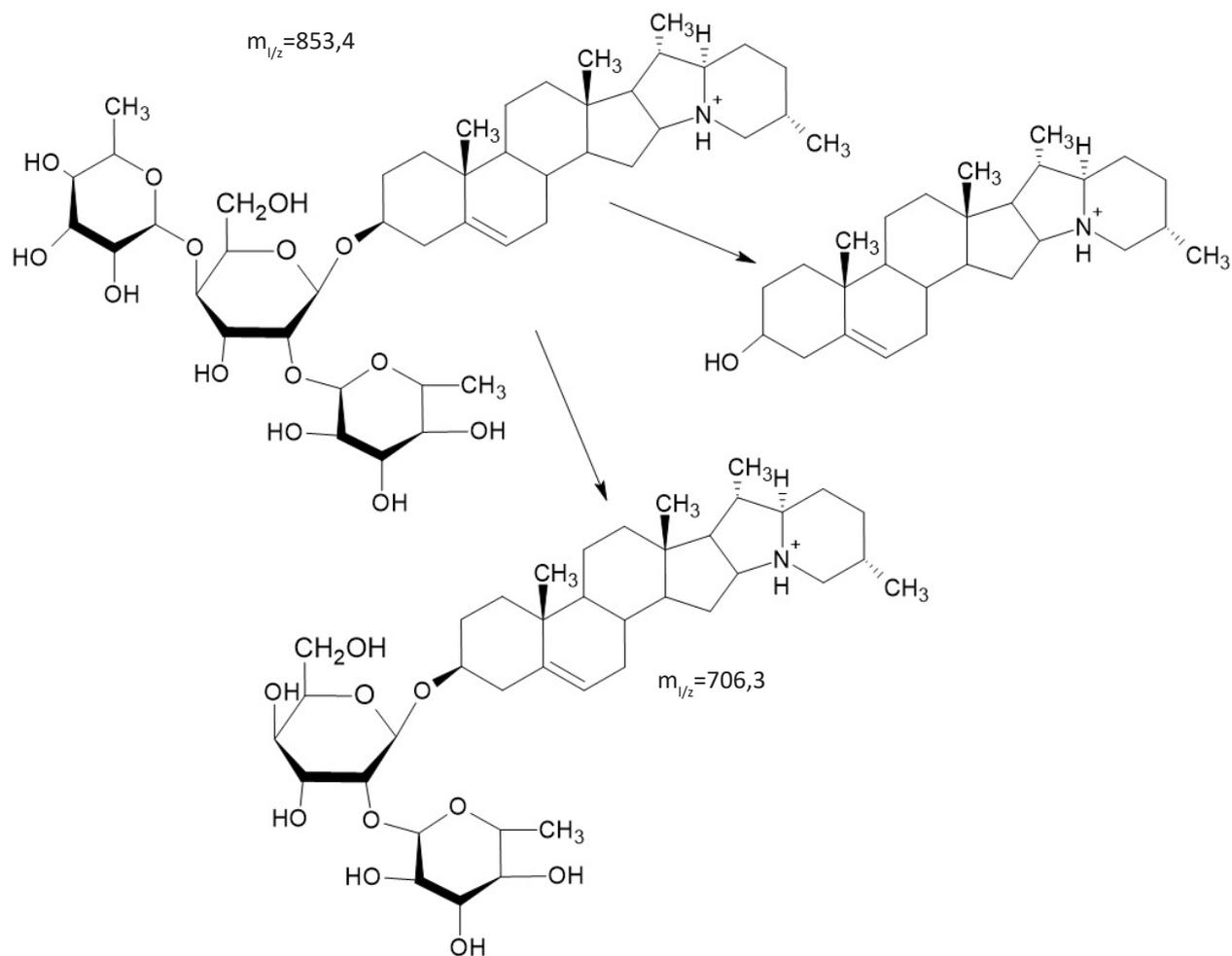


Рисунок 2 – Структурная формула α -чаконина и фрагментация его молекулы

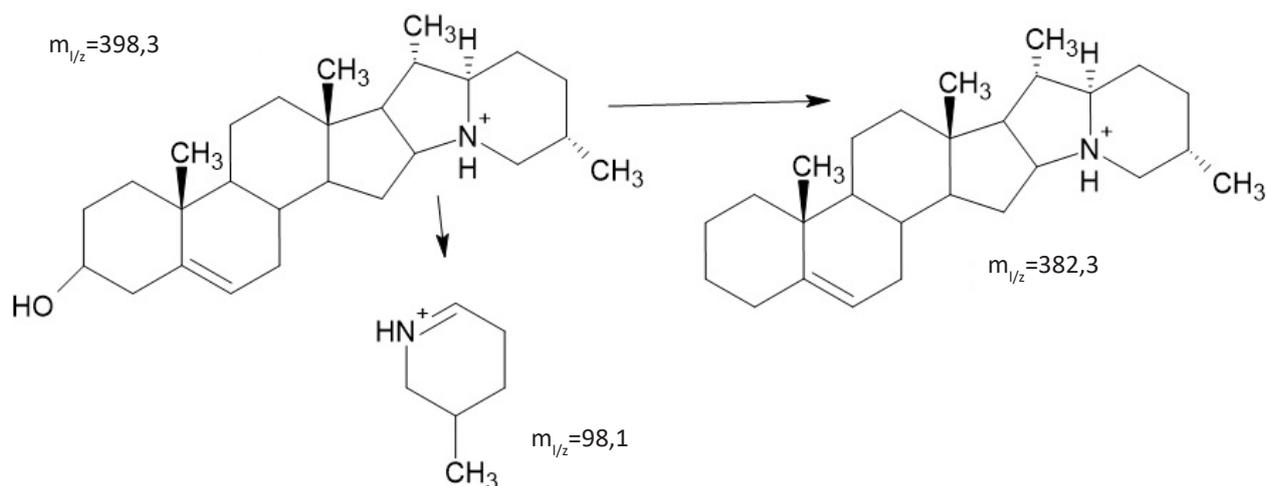


Рисунок 3 – Структурная формула соланидина и фрагментация его молекулы

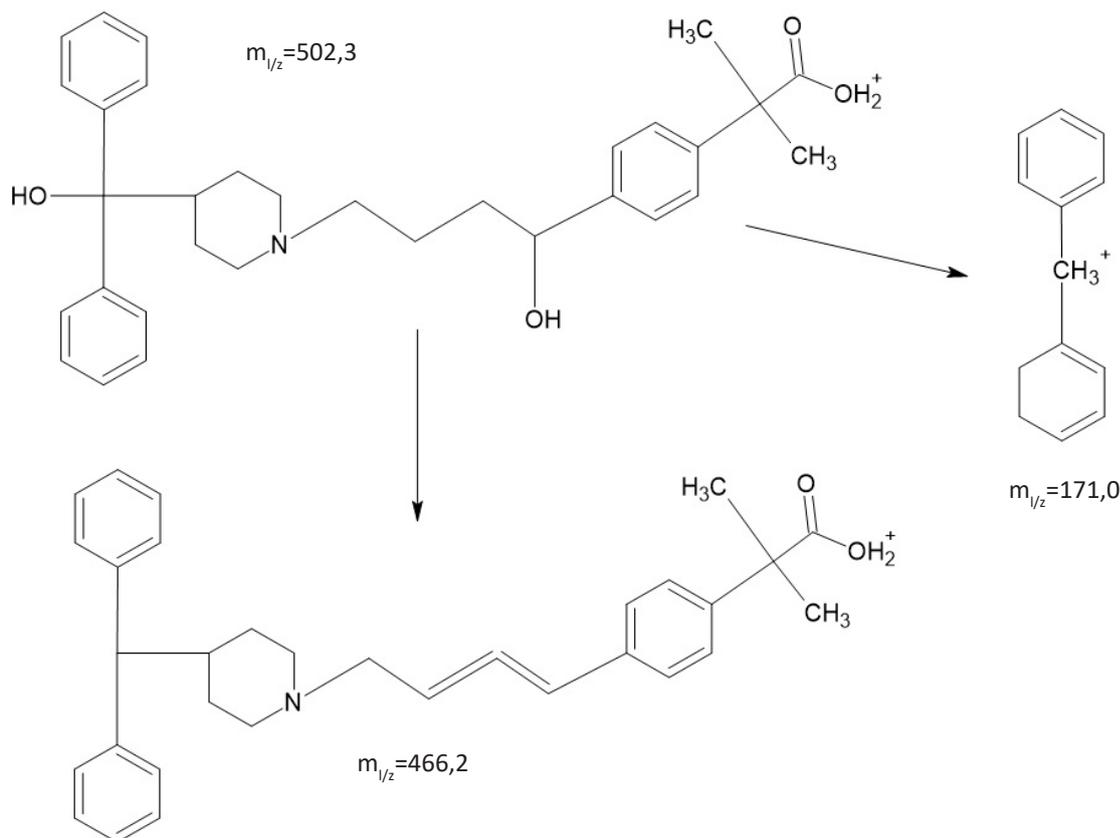


Рисунок 4 – Структурная формула фексофенадина и фрагментация его молекулы

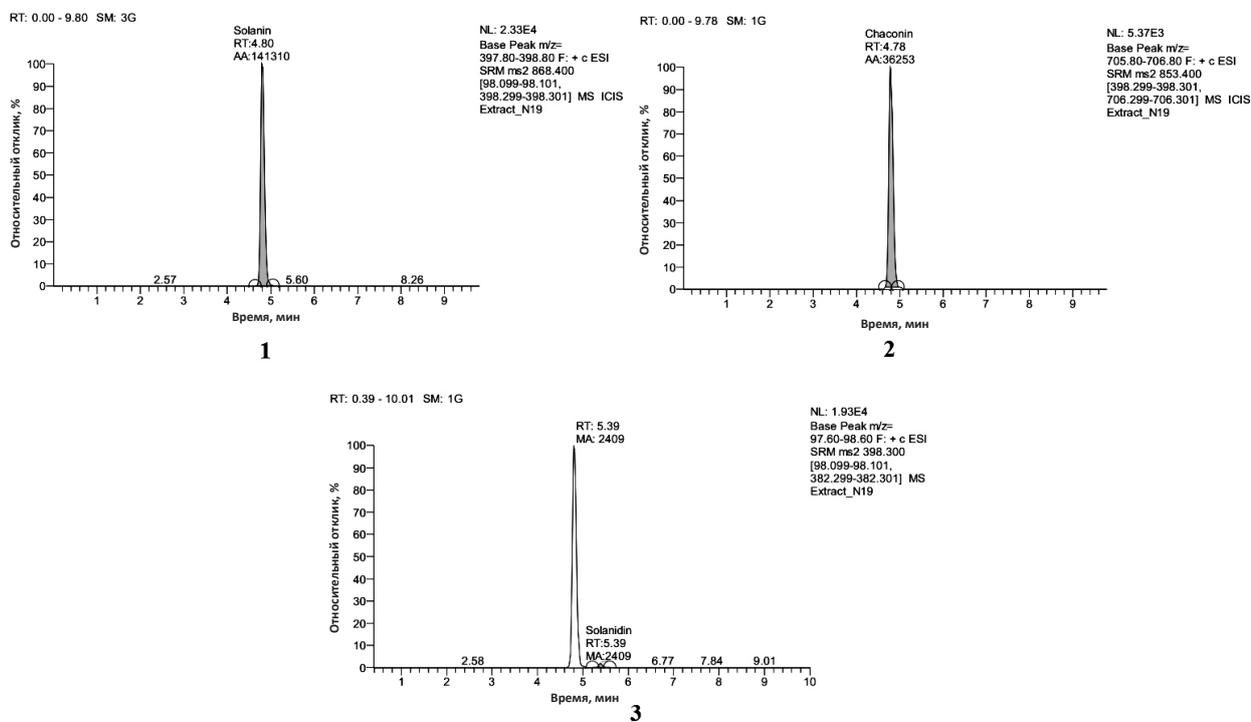


Рисунок 5 – Образцы хроматограмм экстракта, содержащего α-соланин (1), α-чаконин (2), соланидин (3)

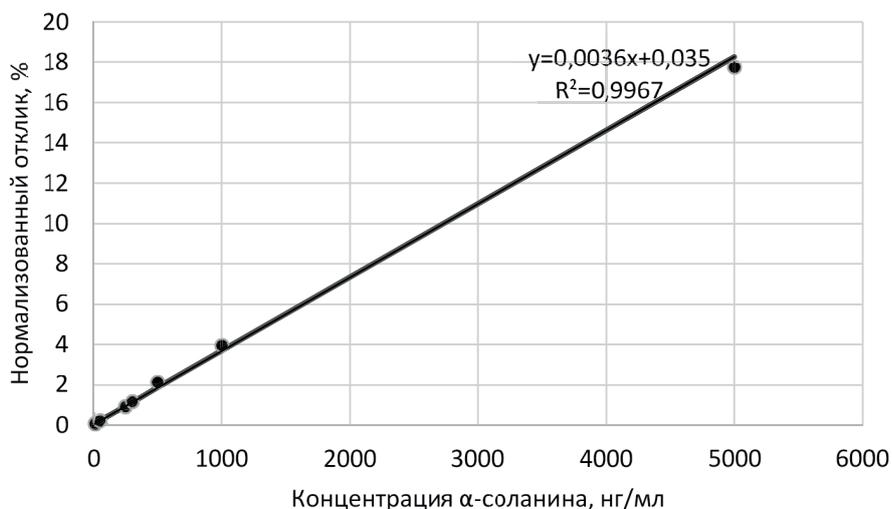


Рисунок 6 – График зависимости нормализованного отклика α-соланина от его концентрации

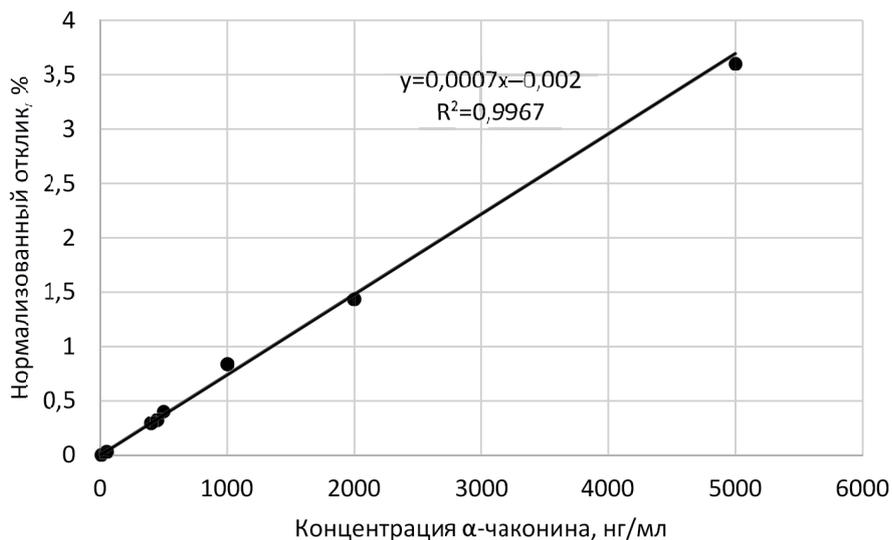


Рисунок 7 – График зависимости нормализованного отклика α-чаконина от его концентрации

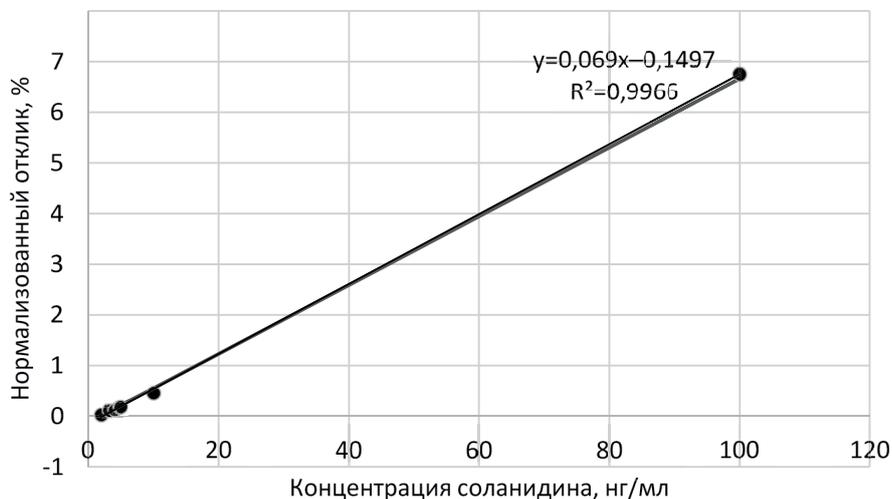


Рисунок 8 – График зависимости нормализованного отклика соланидина от его концентрации

Метод добавок, классически используемый при валидации многокомпонентных систем [24], не применялся в данном исследовании, так как кожура клубней картофеля клубненоносного, не подвергнутая инсоляции (предполагаемая матрица), содержала исследуемые вещества: $30,74 \pm 26,0017$ нг/мл α -соланина, $39,19 \pm 5,86$ нг/мл α -чаконина, $1,71 \pm 0,37$ нг/мл соланидина. При этом исходный уровень ГА в кожуре клубней разных сортов картофеля значительно варьирует и может изменяться под действием факторов окружающей среды (влажность, температура и т.д.) [25]. Указанные особенности используемого сырья послужили основанием для выбора альтернативного метода с применением внутреннего стандарта.

Ограничения исследования

Изменение условий хроматографического определения (например, использование другой колонки или режима элюирования) способно существенным образом повлиять на результаты исследования. В связи с чем, более рациональным было бы проведение межлабораторной валидации.

В нашем исследовании была проведена

апробация валидированной методики на экстрактах, полученных из кожуры клубней картофеля клубненоносного сорта Гала. В случае использования другого более высокопродуктивного сорта картофеля возможен выход значений концентрации ГА за пределы рабочего диапазона разработанной методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработана и валидирована аналитическая методика количественного анализа α -соланина, α -чаконина и соланидина в экстрактах, полученных из кожуры клубней картофеля клубненоносного (*Solanum tuberosum*, f. *Solanaceae*), методом ВЭЖХ/МС/МС. Методика удовлетворяет требованиям нормативной документации по показателям специфичности, линейности в аналитической области, правильности, прецизионности (на уровнях повторяемости, внутрилабораторной прецизионности).

Данная методика может быть использована в рутинной практике количественного определения ГА при анализе их содержания в пищевых продуктах и комбинированных лекарственных препаратах.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.О. Острикова – проведение экспериментальной части работы, статистическая обработка полученных результатов, подготовка предварительного варианта рукописи; Н.Г. Богомолов – проведение экспериментальной части работы, обзор литературных источников по теме исследования; П.Ю. Мыльников – проведение экспериментальной части работ, статистическая обработка полученных результатов; А.В. Щулькин – утверждение окончательного варианта рукописи; И.В. Черных – разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Щулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2016. – №. 2. – С. 30–35.
- Черных И.В., Кириченко Е.Е., Щулькин А.В., Попова Н.М., Котлярова А.А. Возможности применения некрахмальных полисахаридов растительного происхождения в клинической практике // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 305–316. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262305-316
- Острикова Т.О., Калинкина О.В., Богомолов Н.Г., Черных И.В. Гликоалкалоиды растений семейства пасленовые (f. *Solanaceae*) как потенциальные лекарственные средства // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 7. – С. 25–34. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-7-25-34
- Mokgehle T.M., Madala M., Gitari W.M., Tavengwa N.T. Effect of Microwave-Assisted Aqueous Two-Phase Extraction of α -Solanine from *S. retroflexum* and Analysis on UHPLC-qTOF-MS // Food Analytical Methods. – 2022. – Vol. 15, No. 3. – P. 1-13. DOI: 10.1007/s12161-021-02224-9
- Desai S., Tatke P., Gabhe S. A new validated HPLC-DAD method for estimation of solasodine from *Solanum nigrum* Linn. extracts and formulations // The Natural Products Journal. – 2014. – Vol. 4, No. 3. – P. 196–200. DOI: 10.2174/2210315504666141017002102
- Okada K., Matsuo K. Development of New Antibodies and an ELISA System to Detect the Potato Alkaloids α -Solanine and α -Chaconine // Foods. – 2023. – Vol. 12, No.8. – P. 1621. DOI: 10.3390/foods12081621
- Li P., Jin M. Application of Immunoassay Technology in Food Inspection // Foods. – 2023. – Vol. 12, No. 15. – P. 2923. DOI: 10.3390/foods12152923
- Sotelo A., Serrano B. High-performance liquid

- chromatographic determination of the glycoalkaloids α -solanine and α -chaconine in 12 commercial varieties of Mexican potato // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2000. – Vol. 48, No. 6. – P. 2472–2475. DOI: 10.1021/jf990755t
9. Hussain M.H., Hassoon A.S., Abid F.M. Reversed phase HPLC method for Separation and Identification Of steroidal glycoalkaloids (SGAs) from Form (Solanum) extract // *Indian Journal of Public Health Research & Development*. – 2018. – Vol. 9, No. 8. – P. 1197. DOI: 10.5958/0976-5506.2018.00893.8
 10. Martinez-García I., Gaona-Scheytt C., Morante-Zarcelo S., Sierra I. Development of a Green, Quick, and Efficient Method Based on Ultrasound-Assisted Extraction Followed by HPLC-DAD for the Analysis of Bioactive Glycoalkaloids in Potato Peel Waste // *Foods*. – 2024. – Vol. 13, No. 5. – P. 651. DOI: 10.3390/foods13050651
 11. Liu W., Zhang N., Li B., Fan S., Zhao R., Li L.P., Wu G.H., Zhao Y. Determination of α -chaconine and α -solanine in commercial potato crisps by QuEChERS extraction and UPLC-MS/MS // *Chemical Papers*. – 2014. – Vol. 68, No. 11. – P. 1498–1504. DOI: 10.2478/s11696-014-0617-8
 12. Hossain M.B., Rai D.K., Brunton N.P. Optimisation and validation of ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry method for qualitative and quantitative analysis of potato steroidal alkaloids // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. – 2015. – Vol. 997. – P. 110–115. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.05.033
 13. Эпштейн Н.А., Емшанова С.В. О требованиях к пригодности хроматографической системы при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 34–40. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-108-112
 14. Delbrouck J.A., Desgagné M., Comeau C., Bouarab K., Malouin F., Boudreault P.L. The Therapeutic Value of Solanum Steroidal (Glyco)Alkaloids: A 10-Year Comprehensive Review // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, No. 13. – P. 4957. DOI: 10.3390/molecules28134957
 15. Hassan S.H., Gul S., Zahra H.S., Maryam A., Shakir H.A., Khan M., Irfan M. Alpha Solanine: A Novel Natural Bioactive Molecule with Anticancer Effects in Multiple Human Malignancies // *Nutr Cancer*. – 2021. – Vol. 73, No. 9. – P. 1541–1552. DOI: 10.1080/01635581.2020.1803932
 16. Simonovska B., Vovk I. High-performance thin-layer chromatographic determination of potato glycoalkaloids // *J Chromatogr A*. – 2000. – Vol. 903, No. 1-2. – P. 219–225. DOI: 10.1016/S0021-9673(00)00900-6
 17. Skarkova J., Ostry V., Ruprich J. Instrumental HPTLC determination of α -solanine and α -chaconine in peeled potato tubers // *J PC–Journal of Planar Chromatography–Modern TLC*. – 2008. – Vol. 21, Issue 2. – P. 113–117. DOI: 10.1556/JPC.21.2008.2.7
 18. Driedger D.R., LeBlanc R.J., LeBlanc E.L., Sporns P. A capillary electrophoresis laser-induced fluorescence method for analysis of potato glycoalkaloids based on a solution-phase immunoassay. 1. Separation and quantification of immunoassay products // *J Agric Food Chem*. – 2000. – Vol. 48, No. 4. – P. 1135–1139. DOI: 10.1021/jf990680t
 19. Wan L., Gao H., Gao H., Du R., Wang F., Wang Y., Chen M. Selective extraction and determination of steroidal glycoalkaloids in potato tissues by electromembrane extraction combined with LC-MS/MS. *Food Chem*. – 2022. – Vol. 367. – P. 130724. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130724
 20. Shakya R., Navarre D.A. Rapid screening of ascorbic acid, glycoalkaloids, and phenolics in potato using high-performance liquid chromatography // *J Agric Food Chem*. – 2006. – Vol. 54, No. 15. – P. 5253–5260. DOI: 10.1021/jf0605300
 21. Sheridan R.S., Kemnah J.L. Glycoalkaloid content in pet food by UPLC-tandem mass spectrometry // *J Chromatogr Sci*. 2010. – Vol. 48, No. 10. – P. 790–794. DOI: 10.1093/chromsci/48.10.790
 22. Razgonova M., Kulikova V., Khodaeva V., Bolotova L., Baigarashev T., Plotnikova N., Zakharenko A., Golokhvas K. Simultaneous Determination of Steroidal Alkaloids and Polyphenol Group from Eight Varieties of Siberian *Solanum tuberosum* L. through Tandem Mass Spectrometry // *Agriculture*. – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 758. DOI: 10.3390/agriculture13040758
 23. Taniguchi M, Takamura N, Watanabe T, Ishimaru R, Chinaka S, Miki A, Miyazaki H, Tsuchihashi H, Zaitso K. Easily Operable Quantification Method of 21 Plant-Derived Alkaloids in Human Serum by Automatic Sample Preparation and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // *Chromatographia*. – 2022. – Vol. 85, No. 12. – P. 1051–1063. DOI: 10.1007/s10337-022-04212-5
 24. Ларский М.В., Позднякова А.Е., Хаджиева З.Д., Поздняков Д.И. Разработка и валидация методики количественного определения активных фармацевтических субстанций в спрее назальном // *Фармация и фармакология*. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 266–277. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-266-277
 25. Dhalsamant K., Singh C.B., Lankapalli R. A Review on Greening and Glycoalkaloids in Potato Tubers: Potential Solutions // *J Agric Food Chem*. – 2022. – Vol. 70, No. 43. – P. 13819–13831. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c01169

АВТОРЫ

Острикова Татьяна Олеговна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7916-2269. E-mail: tostriкова0@gmail.com

Богомоллов Никита Геннадьевич – студент 5-го курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3268-4174. E-mail: nikita.bogomolov50@gmail.com

Мыльников Павел Юрьевич – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО

РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7829-2494. E-mail: Pavelmylnikov@mail.ru

Щулькин Алексей Владимирович – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1688-0017. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Черных Иван Владимирович – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5618-7607. E-mail: ivchernykh88@mail.ru

УДК 331.5



Анализ российского рынка труда фармацевтических работников за 2019–2022 гг.

Д.В. Куркин¹, Ю.С. Князева², О.В. Иванова¹, Ю.А. Колосов¹, Ю.В. Горбунова¹, Д.А. Бакулин¹, И.С. Крысанов¹, Д.Л. Клабукова¹, М.А. Джавахян¹, В.И. Зверева¹, Н.А. Лычева¹, В.Н. Шоич¹, В.В. Неёлова¹, Е.В. Павлова¹, Е.И. Морковин², Е.А. Калашникова², А.Б. Босенко³, Д.З. Зязикова², Р.Э. Мусаев³, А.Г. Гаджиев³, Б.М. Габриелян⁴, А.А. Агамирова³, В.И. Петров²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

⁴ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российско-Армянский (Славянский) университет», 0051, Армения, г. Ереван, ул. Овсепя Эмина, д. 123

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 27.02.2024

После рецензирования 28.06.2024

Принята к печати 15.07.2024

Система высшего образования с каждым годом становится более конкурентной. Перед ней стоят амбициозные задачи подготовки кадров высшей квалификации и обеспечение технологического суверенитета. Анализ рынка труда представляет собой неотъемлемый компонент ранней профориентационной работы со студентами и их навигации в профессии, что особенно актуально в начале трудовой деятельности.

Цель. Провести сравнительный анализ показателей спроса и предложения на рынке труда фармацевтических работников девяти российских регионов за период с 2019 по 2022 гг.

Материалы и методы. Методология исследования включала сбор, количественный и качественный анализ данных на сайте SuperJob.ru. Анализу подвергали размещенные предложения (вакансии) и резюме на портале SuperJob.ru (крупный онлайн-сервис резюме и вакансий от прямых работодателей, агентств, центров занятости) за 2019–2022 гг. в девяти регионах и федеральных округах России – г. Москва и Московская область, г. Санкт-Петербург и Ленинградская область, Центральный федеральный округ (без Московской области), Северо-Западный федеральный округ (без Ленинградской области), Приволжский федеральный округ, Уральский федеральный округ, Сибирский федеральный округ, Дальневосточный федеральный округ, Южный и Северо-Кавказский федеральные округа.

Результаты. Анализ количества размещённых вакансий и резюме в базе рекрутингового агентства в 2019–2022 гг. показывает стабильный дефицит фармацевтических работников как со средним (вакансии / резюме – 42112 / 41037), так и с высшим профессиональным образованием (вакансии / резюме – 36432 / 25149). Обозначенные специалисты входят в число самых востребованных среди работодателей, а фармацевция – одно из самых популярных направлений у кандидатов. Города с высоким уровнем экономики и численности населения испытывают больший дефицит в специалистах с фармацевтическим образованием. Уровень заработной платы специалистов с высшим или средним образованием были практически сопоставимы – в среднем от 50 до 75 тыс. рублей, но работодатели, как правило, предпочитают нанимать людей с высшим образованием.

Заключение. В среднем по регионам спрос на специалистов с высшим образованием ниже, чем со средним. По заработной плате ожидания фармацевтов совпадают с предложением работодателя, в то время как зарплатные ожидания специалистов с высшим образованием оказываются выше рынка. Специалистов со средним образованием значительно больше поскольку их подготовку осуществляет значительно большее количество учебных заведений.

Для цитирования: Д.В. Куркин, Ю.С. Князева, О.В. Иванова, Ю.А. Колосов, Ю.В. Горбунова, Д.А. Бакулин, И.С. Крысанов, Д.Л. Клабукова, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Н.А. Лычева, В.Н. Шоич, В.В. Неёлова, Е.В. Павлова, Е.И. Морковин, Е.А. Калашникова, А.Б. Босенко, Д.З. Зязикова, Р.Э. Мусаев, А.Г. Гаджиев, Б.М. Габриелян, А.А. Агамирова, В.И. Петров. Анализ российского рынка труда фармацевтических работников за 2019–2022 гг. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):131-149. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-131-149

© Д.В. Куркин, Ю.С. Князева, О.В. Иванова, Ю.А. Колосов, Ю.В. Горбунова, Д.А. Бакулин, И.С. Крысанов, Д.Л. Клабукова, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Н.А. Лычева, В.Н. Шоич, В.В. Неёлова, Е.В. Павлова, Е.И. Морковин, Е.А. Калашникова, А.Б. Босенко, Д.З. Зязикова, Р.Э. Мусаев, А.Г. Гаджиев, Б.М. Габриелян, А.А. Агамирова, В.И. Петров, 2024

For citation: D.V. Kurkin, Yu.S. Knyazeva, O.V. Ivanova, Yu.A. Kolosov, Yu.V. Gorbunova, D.A. Bakulin, I.S. Krysanov, D.L. Klabukova, M.A. Javakhyan, V.I. Zvereva, N.A. Lycheva, V.N. Shoich, V.V. Neyolova, E.V. Pavlova, E.I. Morkovin, E.A. Kalashnikova, A.B. Bosenko, D.Z. Zyzikova, R.E. Musaev, A.G. Gadzhiev, B.M. Gabrielyan, A.A. Agamirova, V.I. Petrov. Analysis of Russian pharmaceutical specialists labor market for 2019–2022. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2):131-149. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-131-149

Для фармацевта аптека часто является единственным местом работы по специальности, тогда как для провизора это как правило место для старта.

Ключевые слова: фармацевтический рынок; фармацевтические специалисты; рынок труда; провизор; фармацевт; вакансии

Список сокращений: МО – Москва и Московская область; СПб – Санкт-Петербург; ЛО – Ленинградская область; ЦФО – Центральный федеральный округ (без Московской области); СЗФО – Северо-Западный федеральный округ (без Ленинградской области); ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; ЮФО+СКФО – Южный и Северо-Кавказский федеральные округа.

Analysis of Russian pharmaceutical specialists labor market for 2019–2022

D.V. Kurkin¹, Yu.S. Knyazeva², O.V. Ivanova¹, Yu.A. Kolosov¹, Yu.V. Gorbunova¹, D.A. Bakulin¹, I.S. Krysanov¹, D.L. Klabukova¹, M.A. Javakhyan¹, V.I. Zvereva¹, N.A. Lycheva¹, V.N. Shoich¹, V.V. Neyolova¹, E.V. Pavlova¹, E.I. Morkovin², E.A. Kalashnikova², A.B. Bosenko³, D.Z. Zyazikova², R.E. Musaev³, A.G. Gadzhiev³, B.M. Gabrielyan⁴, A.A. Agamirova³, V.I. Petrov²

¹ Russian University of Medicine,
4, Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127473

² Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357500

⁴ Russian-Armenian University,
123, Hovsep Emin Str., Yerevan, Armenia, 0051

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 27 Feb 2024

After peer review 28 June 2024

Accepted 15 July 2024

The higher education system is becoming more and more competitive every year. It faces ambitious tasks of training highly qualified personnel and ensuring technological sovereignty. A labor market analysis is an integral component of the early career guidance work with students and their navigation in the profession, which is especially important at the beginning of their employment.

The aim of the work was to conduct a comparative analysis of supply and demand indicators in the labor market of pharmaceutical specialists in nine Russian regions in 2019–2022.

Materials and methods. The research methodology included the collection, quantitative and qualitative analyses of the data on the SuperJob.ru website. The posted offers (vacancies) and CVs were analyzed on the portal SuperJob.ru (a large online service of CVs and vacancies from direct employers, agencies, employment centers) for 2019–2022 in nine regions and federal districts of Russia: Moscow and the Moscow region, St. Petersburg and the Leningrad region, the Central Federal District (without the Moscow region), the Northwestern Federal District (without the Leningrad Region), the Volga Federal District, the Urals Federal District, the Siberian Federal District, the Far Eastern Federal District, the Southern and North Caucasus Federal Districts.

Results. The analysis of the number of posted vacancies and CVs in the recruitment agency database for 2019–2022 shows a stable shortage of pharmacy professionals with both secondary (vacancies / CVs – 42112 / 41037) and higher professional education (vacancies / CVs – 36432 / 25149). The pointed out specialists are among the most required ones by employers, and pharmacy is one of the most popular areas for candidates. Cities with a high level of economy and population experience a greater deficit in specialists with pharmaceutical education. Salary levels of specialists with higher or secondary education are almost comparable on average from 50 to 75 thousand rubles, but employers generally prefer to hire specialists with higher education.

Conclusion. On average in the regions, the demand for specialists with higher education is lower than the demand for specialists with secondary education and the salary expectations of pharmacists coincide with the employers' offers, while the salary expectations of specialists with higher education are higher in the market. Specialists with secondary education are much more numerous, as they are trained by a much larger number of educational institutions. For pharmacy technicians, a pharmacy is often the only place of work in their specialty, while for pharmacists it is usually a starting point.

Keywords: pharmaceutical market; pharmaceutical specialists; labor market; pharmacist; pharmacy technician; vacancies

Abbreviations: MR – Moscow and the Moscow region; SPb – St. Petersburg and the Leningrad region; CFD – the Central Federal District (without the Moscow region); NWFD – the Northwestern Federal District (without the Leningrad Region); VFD – the Volga Federal District; UFD – the Urals Federal District; SFD – the Siberian Federal District; FEFD – the Far Eastern Federal District; SFD+NCFD – the Southern and North Caucasus Federal Districts.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая отрасль со многих позиций имеет стратегическое значение для обеспечения функционирования и развития различных государственных институтов. Поддержание поступательного тренда на увеличение продолжительности и качества жизни, эффективности мер профилактики и лечения заболеваний невозможно без развития фармацевтической индустрии [1, 2]. Как и в большинстве социально-экономических сфер, кадры являются ключевым элементом поступательного развития. Подготовка кадров, в том числе высшей квалификации, – важнейший фактор развития общества [3]. Высококвалифицированный фармацевтический специалист должен быть способен дать грамотную консультацию по вопросам, касающимся режима приема, особенностей действия, побочных эффектов, взаимодействий и противопоказаний лекарственных препаратов. Население часто обращается в аптеку за информацией к провизорам и фармацевтам, поэтому они могут значительно влиять на приверженность к лечению. В случае отпуска рецептурных лекарственных препаратов фармацевтический работник при консультировании должен быть способен, не выходя за рамки своих компетенций, дать полную информацию о лекарстве, способствуя его безопасному и правильному приему. В связи с этим высокий уровень знаний у провизоров и фармацевтов является важнейшим инструментом в оказании грамотной и эффективной консультативной помощи населению [4, 5].

Высшее фармацевтическое образование традиционно занимает высокие позиции в рейтинге специальностей по показателю востребованности как среди абитуриентов, так и со стороны работодателей [6–8].

Отвечая требованиям современного рынка труда и запросам общества¹, в том числе в области образовательных услуг, система высшего образования находится в состоянии постоянной трансформации. Возрастающая конкуренция между высшими учебными заведениями побуждает к развитию, при этом качество выступает ключевым преимуществом [9–11]. Обязательным элементом развития фармацевтического образования является расширение представлений о трудовых функциях [12], возможностях и направлениях самореализации [13] специалиста, потенциале цифрового и технологического развития всех направлений фармацевтической отрасли [14, 15]. Так современная фармацевтическая отрасль имеет тенденцию к все более детализированной сегментации, что формирует запрос на подготовку кадров, обладающих не только «классическими» для провизора компетенциями,

но и более универсальным их набором [16–18], который позволит реализоваться в любом направлении трудовой деятельности (наука, производство, аналитика, реклама, маркетинг, надзор, управление, педагогика) [19–21].

Образовательный процесс по специальности 33.05.01 Фармация занимает 5 лет, а после успешного окончания обучения присваивается квалификация «Провизор». После прохождения первичной аккредитации специалисты могут работать на должности провизора с правом изготовления лекарственных средств по индивидуальным рецептам в виде внутриаптечной заготовки, а также концентратов, полуфабрикатов и выполнять контроль качества лекарственных форм. Квалификация «Провизор» позволяет занимать руководящие должности в аптеках и аптечных сетях, управлять аптекой и вести самостоятельную фармацевтическую деятельность. Помимо высшего профессионального образования существует специальность 33.02.01 Фармация среднего профессионального образования с присвоением квалификации «Фармацевт» [22]. Срок обучения составляет от 1 года 10 месяцев (на базе среднего общего образования) до 2 лет 10 месяцев (на базе основного общего образования). Выпускники, освоившие образовательную программу, должны быть готовы к выполнению основных видов деятельности: оптовая и розничная торговля лекарственными средствами и отпуск лекарственных препаратов; изготовление лекарственных препаратов в условиях аптечных организаций. В 2024 году набор абитуриентов осуществляют в 77 образовательных организациях в 56 городах России². Учитывая высокую распространенность учебных заведений и количество выпускников, возникает вопрос о реальной востребованности специалистов данных профилей и квалификаций поскольку возможности трудоустройства, карьерные и зарплатные ожидания – это важные аспекты мотивации при выборе специальности [23–25]. В соответствии с этим было спланировано и проведено маркетинговое исследование рынка вакансий провизоров и фармацевтов на территории России в период с 2019 по 2022 гг. Аспект фармации в ветеринарной области в данной статье не рассматривается поскольку представляет собой отдельное направление специальности по масштабу науки и технологий.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ показателей спроса и предложения на рынке труда фармацевтических работников девяти российских регионов в 2019–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источника данных для анализа были использованы размещенные предложения

¹ Реестр профессиональных стандартов. Провизор. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT_ID=47709

² Фармация (33.05.01): вузы России по специальности, в каких вузах России есть Фармация. Специалитет. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vuzopedia.ru/spec/263/vuzy?page=4>

(вакансии) и резюме на платформе SuperJob.ru (крупнейший онлайн-сервис резюме и вакансий от прямых работодателей, агентств, центров занятости) за 2019–2022 гг. в девяти регионах и федеральных округах России: г. Москва и Московская область, г. Санкт-Петербург и Ленинградская область, Центральный федеральный округ (без Московской области), Северо-Западный федеральный округ (без Ленинградской области), Приволжский федеральный округ, Уральский федеральный округ, Сибирский федеральный округ, Дальневосточный федеральный округ, Южный и Северо-Кавказский федеральные округа. Представлены абсолютные значения, либо их доли. Значения для анализа брали из ресурсов кадрового агентства. Статистический анализ не проводили по причине декларативного характера данных. Для оценки сходства динамики годовых показателей соотношения спроса к предложениям вакансий провизоров и фармацевтов в различных регионах России за период 2019–2022 гг. рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона с использованием «Prism 6» (GraphPad Software Inc., США). Визуализация данных осуществлялась с использованием «MS Excel 365» (Microsoft, США). Аналогичные данные за 2023 год не рассмотрены в данной статье поскольку не отражают отмеченные тренды. Основной задачей данной рукописи является привлечение внимания к рынку труда специалистов с фармацевтическим образованием и отражение отсутствия или наличия кадрового дефицита, а также некоторых карьерных возможностей для лиц с высшим или средним специальным образованием.

Методология исследования включала сбор, количественный и качественный анализ данных на сайте SuperJob.ru. Данные девяти регионов России сравнивались между собой и с данными других открытых источников, с целью подтверждения достоверности полученных результатов.

Полученные в исследовании данные были сгруппированы по показателям спроса и предложения, каждый из которых впоследствии был проанализирован в сравнении по регионам:

1. Количество публикуемых вакансий и резюме, и конкурс на вакансию: оценивалось количественное соотношение открытых вакансий и публикуемых резюме фармацевтов и провизоров (в сравнении по регионам), как показатель спроса на фармацевтических работников.
2. Топ 10 сфер, популярных у кандидатов: оценивалась популярность фармацевтической деятельности среди других сфер трудовой деятельности (в сравнении по регионам).
3. Топ городов по количеству кандидатов: оценивалась популярность тех или иных городов в регионах при выборе места работы потенциальными работниками.

4. Заработная плата: оценивалась в российских рублях в сравнении по всем регионам.
5. Дополнительные условия труда, предлагаемые в вакансиях: оценивались условия труда фармацевтических работников, предлагаемые работодателями в разных регионах.
6. Требования к образованию фармацевтических работников – предпочтения работодателей в отношении наличия высшего образования у потенциальных работников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило получить результаты по девяти регионам России, которые были сгруппированы по показателям спроса и предложения. Каждый показатель анализировался отдельно; сравнение полученных данных проводилось также индивидуально по каждому показателю.

Количество публикуемых вакансий и резюме

Количественное соотношение открытых вакансий и публикуемых резюме фармацевтов и провизоров является важным показателем спроса на работников со средним и высшим фармацевтическим образованием. Пандемия вируса COVID-19 и мировые события изменили расстановку сил на рынке труда в сфере фармации.

В период с 2019 по 2021 год в Москве и Московской области фармацевтический рынок труда был стабилен. Количество опубликованных вакансий / размещенных резюме на фармацевтов составляли в 2019 г. – 6704 / 4609; в 2020 г. – 6305 / 4260; в 2021 г. – 6959 / 4003 (Рис. 1). Спрос в этот период превышал предложение также и на провизоров – количество опубликованных вакансий в среднем в 2,4 раза превышало количество опубликованных резюме в 2019 г. – 6099 / 2710; в 2020 г. – 5681 / 2487; в 2021 г. – 6159 / 2409 (Рис. 2). Такой существенный дефицит кадров мог быть вызван различными причинами: малой заработной платой; сложными условиями труда, связанными с распространенным явлением «экономии» на штате в аптечных сетях; нежеланием московских соискателей работать по профессии в целом. В 2022 году на фоне мировых событий многие иностранные компании ушли из России, вследствие чего выросло предложение, однако количество вакансий фармацевта сократилось. Сохранение данной тенденции в дальнейшем предположительно может повлечь за собой ряд негативных последствий, в первую очередь, таких как рост безработицы среди специалистов со средним образованием. Среди провизоров спрос на специалистов и предложение были практически равны, что подтверждает высокую актуальность высшего фармацевтического образования и наличие у работодателей заинтересованности в квалифицированных специалистах. В целом, в 2022 году количество

вакансий на должность провизора уменьшилось, и составило 2453 вакансии, а на должность фармацевта – 3278 вакансий. Столь резкое сокращение рабочих мест может привести к возникновению безработицы в этой нише. В 2021/22 в Москву и Московскую область все еще переезжали из других регионов и легко находили вакансии.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области потребность в специалистах со средним образованием в 2021 году увеличилась по сравнению с 2019 и 2020 годами – с 895 и 716 на 1720, соответственно. Активная заинтересованность работодателей в кадрах способствовала сокращению безработицы и увеличению оплаты труда на фармацевтическом рынке. Количество вакансий провизоров (1587 вакансий) в 2021 году практически в 2 раза превысило число поданных резюме (819 резюме). Такой существенный дефицит специалистов мог повлечь за собой значительные убытки для компаний вплоть до банкротства. В связи с существенным уменьшением доли участия иностранных компаний в российском бизнесе и введением ряда санкций, количество поданных резюме вновь превысило число доступных вакансий, в частности потребность в провизорах уменьшилась. Однако к 2022 году спрос на специалистов стал равен предложению, причем работодатели в большей степени нуждались в фармацевтах (вакансии / резюме в 2022 г. – 998 / 1341), чем провизорах (вакансии / резюме в 2022 г. – 689 / 864). Таким образом, ситуацию с кадрами в регионе можно оценить, как сложную с высоким уровнем нестабильности, но не критическую.

Похожая ситуация с существенной нехваткой рабочих мест в период 2019–2020 гг. наблюдалась в Центральном федеральном округе: в среднем, на одну вакансию фармацевта приходилось 2 резюме (вакансии / резюме в 2019 г. 596 / 1335, в 2020 г. – 540 / 1022). Количество публикуемых провизорами резюме также превышало число вакансий (вакансии / резюме в 2019 г. 552 / 763, в 2020 г. – 464 / 607), но к 2021 году ситуация существенно изменилась в сторону увеличения численности вакансий над количеством специалистов, нуждающихся в трудоустройстве. В 2022 году количество вакансий и резюме было практически одинаковым, и каждый специалист мог трудоустроиться. Таким образом, спрос вернулся в рамки предшествующих значений. В количественном отношении в 2022 году в Центральном федеральном округе вакансий на работу фармацевтом составлял 697 размещенные вакансии, это на 214 больше, чем на работу провизора.

Спрос на фармацевтических специалистов в Северо-Западном федеральном округе во все годы исследуемого периода был выше, чем число соискателей вакансий. Даже уход многих иностранных компаний с российского рынка труда не устранил дефицит кадров. К 2022 году количество вакансий фармацевта составило 409, а

опубликованных резюме – 224. Похожая ситуация наблюдалась и в части вакансии провизора (вакансии / резюме в 2022 г. – 321 / 166). Несмотря на постепенно увеличивающееся число вакансий, в 2022 году специалистов по-прежнему было практически вдвое меньше, чем свободных рабочих мест. Сравнительный анализ количества вакансий фармацевтов и провизоров показал лишь незначительное преобладание потребности в провизорах, что, вероятно, связано с общим дефицитом кадров в этом регионе и, как результат, меньшей «избирательностью» работодателей при поиске сотрудников. Таким образом, в Северо-Западном федеральном округе наблюдалась существенная нехватка кадров, предположительно связанная с «утечкой» кадров в столицы.

В Приволжском федеральном округе в исследуемом периоде наблюдалась существенная нехватка рабочих мест. Первенство по количеству опубликованных резюме принадлежит 2019 году: на одну вакансию приходилось 3,3 желающих её занять (вакансии / резюме – 680 / 2233). Сложившийся дефицит открытых вакансий в этом регионе привел к переходу множества фармацевтических специалистов в другие сферы труда, связанные с работой «не по профессии». В итоге, в 2022 году на одну вакансию фармацевта приходилось уже 1,4 резюме (вакансии / резюме – 726 / 1018). При этом рынок провизоров отличался своей нестабильностью: существенную нехватку рабочих мест в 2021 году сменил дефицит кадров, а уход многих иностранных компаний из России в 2022 году вновь вернул острую конкуренцию и сложности с трудоустройством. В результате, в 2022 году на одну открытую вакансию провизора приходилось 1,3 резюме (вакансии / резюме – 513 / 688). При этом количество вакансий фармацевтов лишь немного превысило количество вакансий провизоров (на 213 вакансий больше), что свидетельствует о востребованности обеих категорий специалистов в данном регионе.

Фармацевтический рынок труда Уральского федерального округа отличается своей нестабильностью. В 2019 году наблюдалась существенная нехватка рабочих мест, так как число публикуемых резюме практически в 2 раза превышало количество открытых вакансий фармацевта (вакансии / резюме – 339 / 566). Однако количество резюме ежегодно сокращалось из-за демографической ямы, политической миграции и ухода специалистов в другие отрасли (в основном в сферы цифровых технологий), а количество вакансий, наоборот, ежегодно росло. Это привело к обостряющейся конкуренции работодателей за кадры. На рынке провизоров имела место похожая ситуация (вакансии / резюме – 170 / 275). К началу 2022 года число открытых вакансий в 2 раза превысило количество публикуемых резюме среди провизоров (вакансии / резюме – 280 / 172). В течение года количество новых резюме фармацевтов

ежегодно сокращалось, в итоге к концу года число открытых вакансий превышало количество подаваемых резюме на 108 публикаций. В целом по региону на протяжении долгих лет количество открытых вакансий фармацевта лишь немного превышало потребность в провизорах. Однако в 2022 году спрос на фармацевтов увеличился в 2 раза (вакансии / резюме – 425 / 244). Текущая ситуация может послужить переходу многих специалистов с высшим образованием в другие области деятельности, что можно считать неблагоприятной тенденцией, означающей снижение роли высшего образования в области фармации.

С 2019 года фармацевтический рынок труда Сибирского федерального округа потерпел существенные изменения: количество публикуемых резюме с каждым годом сокращалось всё больше и больше, что в итоге привело к дефициту фармацевтических специалистов как со средним (вакансии / резюме в 2019 г. – 204 / 534; в 2020 г. – 200 / 380), так и с высшим образованием (вакансии / резюме в 2019 г. – 194 / 403; в 2020 г. – 173 / 263). По данным за 2022 год число открытых вакансий фармацевта на 144 превысило количество провизоров, ищущих работу. В целом, спрос на фармацевтов в Сибирском федеральном округе всегда превышал потребность в провизорах, однако с течением времени разрыв в предпочтениях лишь усилился. Так, в 2022 году было опубликовано 385 вакансий и 275 резюме фармацевтов, а провизоров – 214 и 217, соответственно.

С 2019 по 2020 год на фармацевтическом рынке Дальневосточного федерального округа наблюдалась нехватка рабочих мест (вакансии / резюме в 2019 г. – фармацевты 98 / 198, провизоры – 97 / 132; в 2020 г. – фармацевты – 80 / 136, провизоры 67 / 93). Однако в 2021 году ситуация существенно изменилась в сторону превышения численности вакансий над количеством специалистов, находящихся в поиске работы (вакансии / резюме в 2021 г. – фармацевты 309 / 202, провизоры – 248 / 129). Данная тенденция сохранялась недолго, и в 2022 году количество поданных резюме превысило число существующих вакансий (вакансии / резюме в 2022 г. – фармацевты 82 / 111, провизоры – 68 / 77). Характерно, что в данном регионе доля фармацевтических работников с высшим образованием крайне мала. Возможно, это связано с малым числом фармпредприятий и с практически полным отсутствием производственных аптек в регионе, и, соответственно, с изначально меньшей потребностью в специалистах с высшим образованием. Таким образом, спрос на фармацевтов в Дальневосточном федеральном округе всегда превышал потребность в провизорах.

В Южном федеральном округе и Северо-Кавказском федеральном округе на протяжении всего исследуемого периода наблюдается превышение количества подаваемых резюме над числом открытых вакансий. Несмотря на то, что с 2019 по 2022 год количество специалистов, находящихся

в поиске работы, уменьшилось больше, чем в два раза, спрос на фармацевтов и провизоров не возрос (вакансии / резюме в 2019 г. – фармацевты 510 / 1217, провизоры – 472 / 757; в 2020 г. – фармацевты 412 / 929, провизоры – 386 / 616; в 2021 г. – фармацевты 840 / 904, провизоры – 771 / 535). Исходя из этого, можно сделать вывод о нехватке рабочих мест для кандидатов и с высшим, и со средним фармацевтическим образованием в данных регионах. Спрос на фармацевтов в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах незначительно превышал потребность в провизорах в течение всего исследуемого периода. Так, в 2022 году было опубликовано 276 вакансий провизоров, что на 86 вакансии меньше, чем фармацевтов.

Таким образом, в большинстве регионов наблюдается незначительное преобладание спроса на специалистов со средним образованием и падение спроса на специалистов с образованием провизора. Это может привести к снижению роли последнего при найме на работу, к снижению мотивации к получению высшего образования у молодых специалистов и, в результате, к снижению качества фармацевтической помощи в целом.

При расчёте коэффициента корреляции Пирсона отметили, что соотношение спроса к предложениям вакансий за период 2019–2022 гг. (Рис. 1, 2) изменяется схожим образом (высокая положительная корреляция, $r > 0,94$ при $p < 0,05$) как для провизоров, так и для фармацевтов в следующих регионах: Санкт-Петербург и Ленинградская область, Центральный федеральный округ (без Московской области), Северо-Западный федеральный округ (без Ленинградской области), Приволжский федеральный округ, Дальневосточный федеральный округ и Южный и Северо-Кавказский федеральные округа. В этих регионах можно отметить высокую степень корреляции, что указывает на схожие тенденции в изменении рынка труда за данный период для специалистов как со средним, так и с высшим образованием, что позволяет использовать общие стратегии управления спросом и предложением. Необходимо отметить, что соотношение спроса к предложениям вакансий в Москве и Московской области для фармацевтов и провизоров показывает относительно низкую корреляцию с другими регионами. Это вероятно связано с высокой плотностью населения, различиями экономического характера и большим количеством вакансий, что делает уникальными условия формирования спроса и предложения на рынке труда столичного региона. Также по сравнению с другими регионами отмечается низкий коэффициент корреляции соотношения спроса к предложениям вакансий в Уральском и Сибирском федеральных округах. Это может быть обусловлено региональными экономическими и демографическими особенностями, спецификой развития фармацевтического рынка в этих регионах, что требует дальнейшего изучения.

Топ 10 популярных сфер среди кандидатов

На данном этапе исследования оценивались в сравнении по регионам популярность и востребованность профессии фармацевта и провизора среди других сфер трудовой деятельности в области фармации. Профессии, связанные со здоровьем, пользовались спросом во все времена, поэтому данная отрасль, по сравнению с остальными, всегда востребована и может гарантировать стабильное трудоустройство. Представилось интересным оценить какие еще сферы трудовой деятельности в области фармации интересуют фармацевтических работников помимо работы в аптеке. В топ-10 сфер, популярных у кандидатов, вошли медицина и фармация (подразумевается работа в аптеках, медицинских учреждениях); складское хозяйство (фармацевтические склады); делопроизводство (работа с документацией в фармацевтических организациях); административная работа (секретариат, ресепшн и офис-менеджмент в фармацевтических и медицинских организациях); диспетчерская служба; сфера продуктов питания; работа в колл-центрах и ряд других. Данные представлены из общего числа востребованных профессий по запросу фармацевт, провизор за весь исследуемый период в процентном соотношении к общему числу предлагаемых вакансий (Рис. 3).

В части востребованности у кандидатов со средним фармацевтическим образованием в Москве и Московской области медицина и фармация (работа в аптеках, медицинских организациях) занимают первое по популярности место среди прочих сфер труда: привержены 12% респондентов из общего числа вакансий. Складское хозяйство (7%) и делопроизводство (6%) также являются популярными, поскольку могут обеспечить стабильную работу с гарантированным заработком и продвижение по карьерной лестнице. Таким образом, фармацевты региона могут развиваться в разных направлениях: помимо карьеры в медицинских учреждениях и аптеках популярна работа на фармацевтических складах, где можно вырасти до должности директора, работа с документами, административная работа в медицинских центрах. У провизоров региона помимо работы по специальности в медицине и фармации привержены 19% респондентов, среди кандидатов также популярна работа в складском хозяйстве – 7%, в делопроизводстве – 5%, в диспетчерской службе – 4%, а в административной поддержке бизнеса – 3%.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области такие сферы труда, как медицина и фармация, востребованы у фармацевтов в первую очередь, что составляет 8% респондентов, ведь отсутствие проблем с трудоустройством в этом регионе позволяет кандидатам работать непосредственно по специальности. Сфера делопроизводства, что составляет 8%, также востребована благодаря

высокому уровню трудоустройства и широкой сфере применения в данном регионе. Складское хозяйство выбирают 7% специалистов, что также является востребованной сферой в силу выгодного географического расположения Ленинградской области (близость к европейским границам) и также вызывает большой интерес у кандидатов, так как гарантирует стабильный заработок и возможности карьерного роста. Таким образом, фармацевтам данного региона достаточно просто трудоустроиться по специальности благодаря отсутствию дефицита рабочих мест и небольшой конкуренции на фармацевтическом рынке региона. Однако ситуацию усугубляет нежелание фармацевтов работать непосредственно по специальности, а предпочтение смежных отраслей: администраторы в медицинских центрах – 5% респондентов, специалисты по закупкам – 4%. Провизоры региона помимо работы по специальности, что составляет 11%, часто рассматривают возможность работы в сфере делопроизводства – 7%, складского хозяйства – 5%, курьерских службах – 2%, государственных закупках – 2%, административно-хозяйственных отделах, а также в торговле продуктами питания и товарами народного потребления – 3% специалистов.

В Центральном федеральном округе соискатели традиционно более прогрессивные и гибкие, поэтому у них наблюдается более выраженный интерес к другим отраслям. Тем не менее, большинство кандидатов со средним фармацевтическим образованием хотят развиваться, прежде всего, в сфере фармации и это 10%. Многих специалистов (особенно молодежь), интересуют другие сферы деятельности, предполагающие быстрый и высокий заработок, например работа в колл-центрах – 9%, диспетчерской службе – 7%, сфере делопроизводства – 4%, курьерской доставке – 2%. У специалистов с высшим образованием наиболее востребована работа по специальности и составляет 14%, так как они уже обладают определенными навыками, позволяющими получать стабильный и гарантированный доход. Помимо работы по специальности кандидаты интересуются консультированием в колл-центрах – 10%, работой в диспетчерской службе – 7%, а также в сфере складского хозяйства – 6% специалистов.

В Северо-Западном федеральном округе, несмотря на высокий спрос на фармацевтов, кандидаты со средним образованием в первую очередь рассматривают сферы труда, не связанные напрямую со своим основным видом деятельности, такие как: управление персоналом (10%), диспетчерская служба (10%), продукты питания (8%). Компаний, нанимающих провизоров в регионе, не так много, как в других регионах, поэтому здесь наблюдается большой разброс по отраслям предпочтений кандидатов. Провизоры региона также отдают предпочтение более современным

цифровым областям, гарантирующим стабильный заработок и продвижение по карьерной лестнице. Сюда относится работа в колл-центрах (11%), в сфере продуктов питания (11%), управление персоналом (11%) и диспетчерская служба (9%). Сфера медицины и фармации интересует лишь 6% кандидатов с высшим образованием и 3% – со средним, что говорит о её низкой актуальности у специалистов региона. Данная тенденция говорит о необходимости улучшений условий труда на фармацевтическом рынке региона, иначе отток специалистов из сферы медицины и фармации будет ещё сильнее.

В Приволжском федеральном округе по причине сложности трудоустройства по специальности кандидаты со средним образованием рассматривают сферу медицины и фармации лишь в третью очередь (6% специалистов), предпочитая основному виду деятельности самые разные направления вакансий, гарантирующие как саму работу, так и её стабильность. К ним относятся диспетчерская служба (8%), работа в колл-центрах (8%), делопроизводство (5%), складское хозяйство (4%) и ряд других сфер деятельности. При этом у провизоров сфера медицины и фармации наиболее востребована (11%). Ввиду трудностей с трудоустройством по своей основной специальности в Приволжском федеральном округе провизоры также рассматривают поиск работы в других сферах, таких как: диспетчерская служба (8%), работа в колл-центрах (6%) и делопроизводство (4%).

Учитывая широкие возможности трудоустройства в Уральском федеральном округе, 11% кандидатов со средним образованием рассматривают сферу медицины и фармации в первую очередь, однако многие специалисты предпочитают своей основной сфере деятельности другие отрасли, такие как диспетчерская служба (7%), делопроизводство (6%), работу в колл-центрах (5%), складское хозяйство (4%). Нехватка специалистов с высшим образованием в регионе позволяет подавляющему большинству провизоров развиваться в своей основной сфере деятельности. Провизоров в регионе немного, и большинство работает по специальности (75% специалистов с высшим образованием). Лишь 8% кандидатов рассматривают сферу продаж, гарантирующую менее стабильный, но при этом более высокий доход.

Данные по Сибирскому федеральному округу свидетельствуют о заинтересованности фармацевтов в других сферах деятельности, ведь специалисты в первую очередь рассматривают вакансии в областях: диспетчерской службы и делопроизводства, это 9 и 8%, соответственно. Сфера медицины и фармации стоит на одной ступени с сельским хозяйством – это 5%. Провизоры региона также в большей степени заинтересованы в других сферах деятельности, и в первую очередь рассматривают вакансии в областях диспетчерской службы (12%) и делопроизводства (10%).

Сфера медицины и фармации занимает лишь третье место, что составляет 8%. Данная тенденция может привести к росту дефицита кадров в регионе из-за перехода квалифицированных специалистов в другие области деятельности.

Особенностью Дальневосточного федерального округа является наличие у кандидатов со средним и высшим образованием интереса к развитию в сфере военной и контрактной службы (5% среди фармацевтов и 7% среди провизоров). В остальном специалисты ищут работу в весьма популярных областях, таких как: медицина и фармация (7%), складское хозяйство (6%) и диспетчерская служба (6%). Низкий уровень заинтересованности в сфере, связанной напрямую с основным видом деятельности, говорит о наличии альтернативных, более удобных и высокооплачиваемых вариантов. Тогда как провизоры, напротив, ищут работу в весьма популярных областях, таких как медицина, фармация (18%) и складское хозяйство (9%).

В Южном федеральном округе и Северо-Кавказском федеральном округе область медицины и фармации благодаря своей прямой взаимосвязи с основным видом деятельности пользуются у 9% кандидатов наибольшим спросом. Однако сложности трудоустройства вынуждают специалистов со средним образованием рассматривать и другие сферы деятельности, предполагающие наличие рабочих мест и стабильный заработок, например 8% фармацевтов выбирают работу в колл-центрах и диспетчерских службах. Среди провизоров сфера медицины и фармации также пользуется наибольшим спросом, 17% специалистов выбирают работу по специальности. Ввиду трудностей с трудоустройством по своей основной специальности провизоры также рассматривают поиск работы в других сферах, таких как делопроизводство (6%), диспетчерская служба (5%), работа в колл-центрах (5%).

Таким образом, в ряде регионов, большинство специалистов выбирает смежные профессии, а где работа по специальности в аптеке затруднительна в связи с дефицитом вакансий, наблюдается тенденция к так называемому «вымыванию» фармацевтических кадров из профессии, заключающемуся в трудоустройстве специалистов в смежные сферы деятельности. Это ведет к неиспользованию фармацевтами и провизорами освоенных ранее профессиональных компетенций в повседневной трудовой деятельности. В дальнейшем такой работник не сможет обеспечить высокое качество фармацевтической помощи при работе по специальности. Характерно, что фармацевтические работники со средним образованием более склонны к миграции в другие сферы деятельности. При этом специалисты с высшим образованием чаще выбирают работу по специальности как возможность наиболее полно реализовать свои умения и навыки.

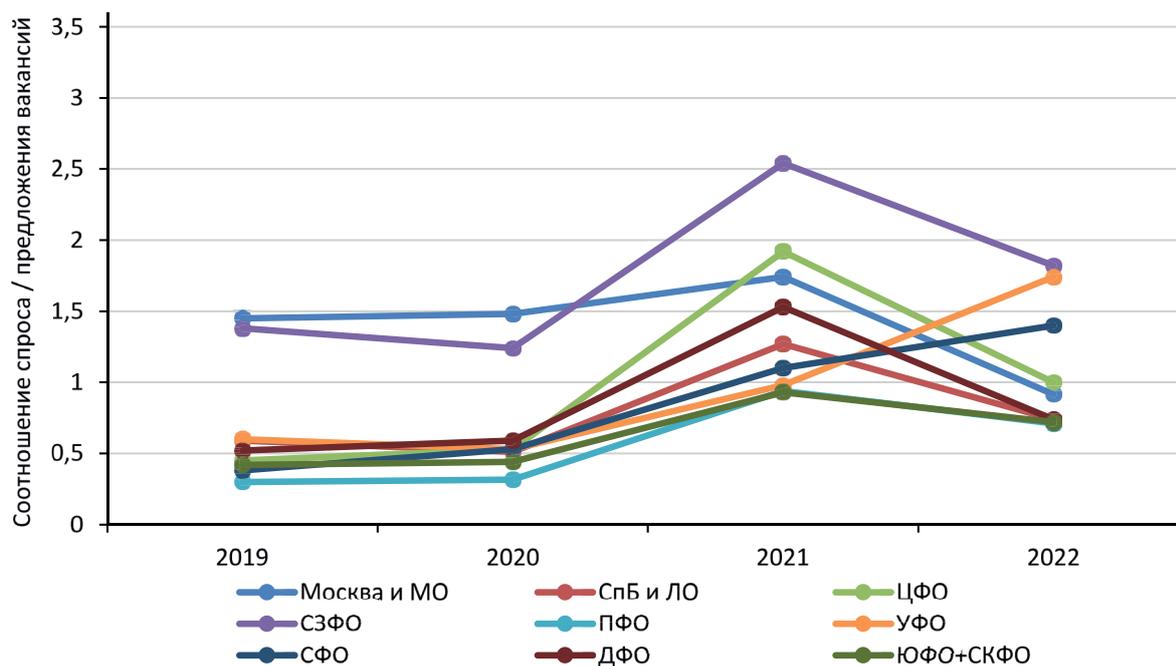


Рисунок 1 – Соотношение спроса / предложения вакансий фармацевтов в регионах РФ за период 2019–2022 гг.

Примечание: Москва и МО – г. Москва и Московская область; Спб и ЛО – г. Санкт-Петербург и Ленинградская область; ЦФО – Центральный федеральный округ (без Московской области); СЗФО – Северо-Западный федеральный округ (без Ленинградской области); ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; ЮФО+СКФО – Южный и Северо-Кавказский федеральные округа.

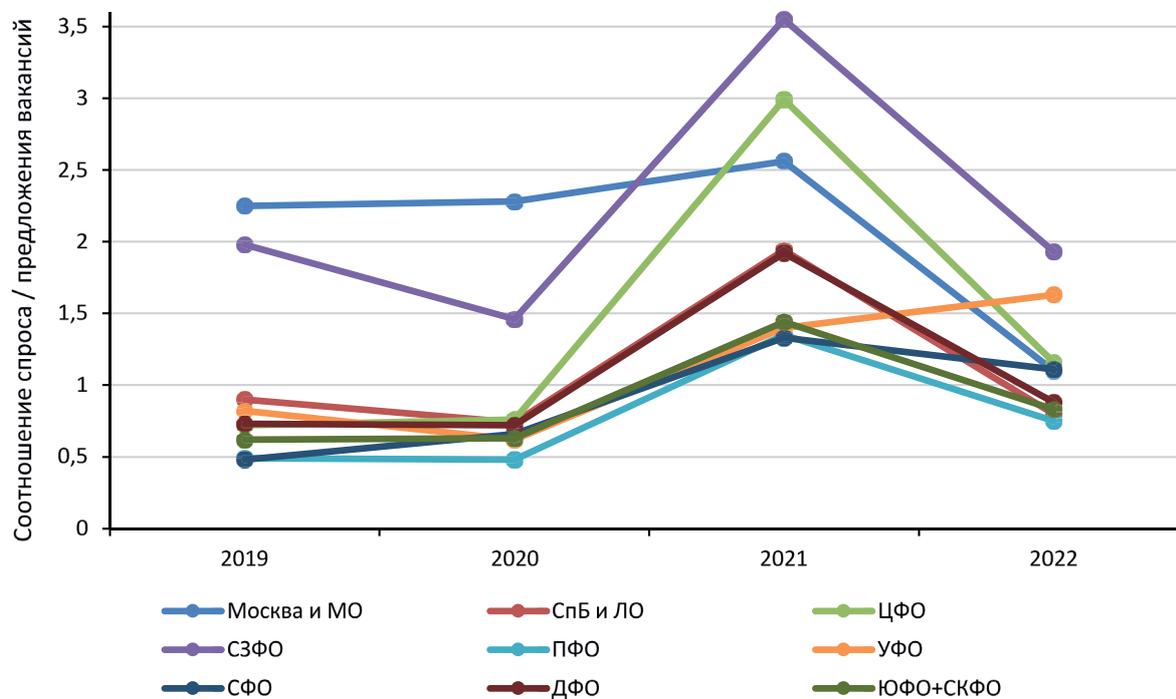


Рисунок 2 – Соотношение спроса / предложения вакансий провизоров в регионах РФ за период 2019–2022 гг.

Примечание: Москва и МО – г. Москва и Московская область; Спб и ЛО – г. Санкт-Петербург и Ленинградская область; ЦФО – Центральный федеральный округ (без Московской области); СЗФО – Северо-Западный федеральный округ (без Ленинградской области); ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; ЮФО+СКФО – Южный и Северо-Кавказский федеральные округа.

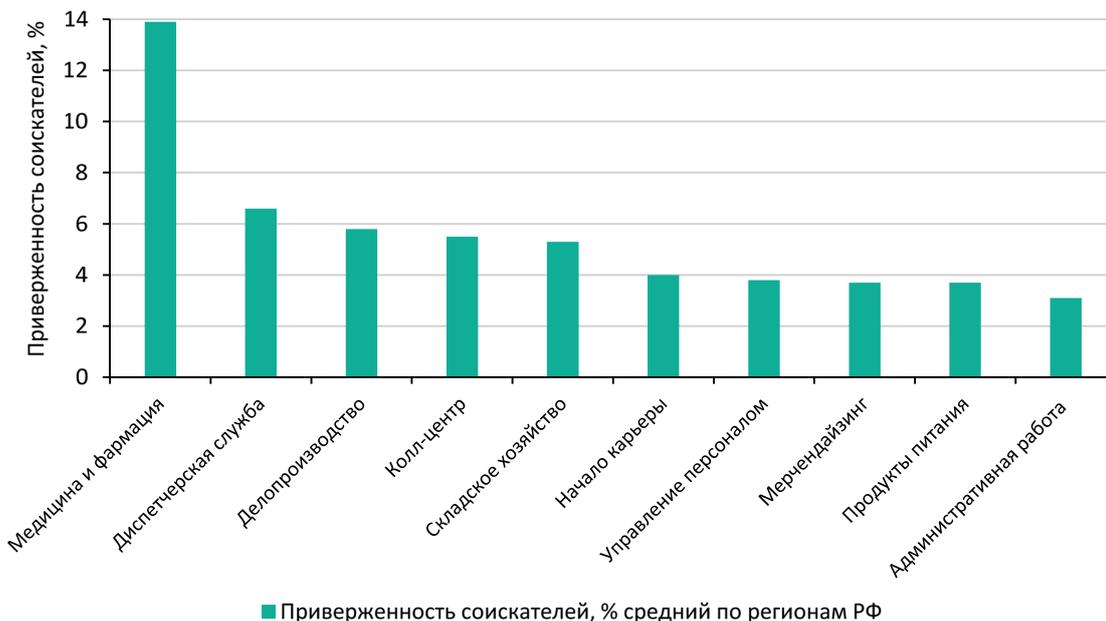


Рисунок 3 – Топ популярных сфер деятельности в области фармации у соискателей рабочих мест в 2019–2022 гг. (в среднем по анализируемым регионам и округам)

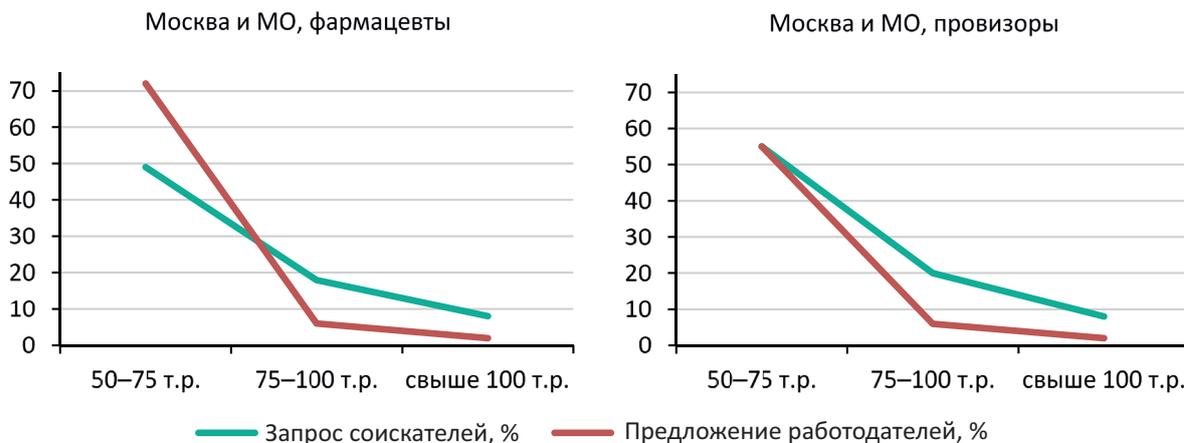


Рисунок 4 – Соотношение между зарплатными ожиданиями кандидатов и предложением работодателей в Москве и Московской области (МО)

Топ городов по количеству кандидатов

В Москве и Московской области, традиционно лидирующей по показателям густоты населения и среднего заработка, ищут работу 73% соискателей со средним образованием и 74% – с высшим. Города Московской области также располагают вакансиями, но многие кандидаты (особенно молодежь), рассчитывающие в первую очередь не на личный комфорт, а на высокий заработок и возможности карьерного роста, предпочитают работать в столице, при этом проживая в Подмосковье.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области безусловное первенство по количеству кандидатов принадлежит Санкт-Петербургу (93% фармацевтов и 94% провизоров). Будучи центром федерального

значения, город предоставляет широкие возможности трудоустройства и развития. Лишь 6–7% специалистов заинтересованы в работе в городе проживания в силу удобства расположения и минимальной конкуренции. Существенная нехватка кадров в небольших городах говорит о нежелании специалистов работать там в связи с низкой заработной платой и отсутствием перспектив карьерного роста.

В Центральном федеральном округе количество соискателей имеет прямую зависимость от населенности города и близости к столице. Воронежу, благодаря высокой численности населения и близости к Москве, принадлежит безусловное первенство по числу кандидатов (15% фармацевтов

и 18% провизоров) – здесь дефицит специалистов наименьший. Ярославль, Рязань и Курск являются областными центрами, поэтому они в совокупности обладают 23% от всех кандидатов на должность провизора и 17% – фармацевта. В остальных городах (Орле, Тамбове, Владимире, Иваново) имеет место острый дефицит кадров.

Крупные города Северо-Западного федерального округа не имеют очевидного лидера по количеству кандидатов с образованием фармацевта. Это говорит об их равном распределении по городам округа (Калининград – 13%, Великий Новгород – 11% и Архангельск – 9%). По числу специалистов с высшим образованием лидирует Великий Новгород (18% всех кандидатов) во многом благодаря Новгородскому университету им. Ярослава Мудрого, выпускающему молодых дипломированных специалистов ежегодно. На втором месте по данному показателю находится Калининград, вследствие его выгодного географического положения (2% провизоров), а самая большая нехватка кадров зафиксирована в Воркуте, Котласе и Североморске (в совокупности всего 3%).

В Приволжском федеральный округе города Уфа (10%), Нижний Новгород (9,7%) и Саратов (9%) лидируют по количеству кандидатов на должность провизора и фармацевта в связи с большой численностью населения и развитой инфраструктурой. Самый большой дефицит фармацевтов и провизоров в Саранске, Кирове и Ижевске.

В Уральском федеральном округе больше всего кандидатов на должность фармацевта сосредоточено в Екатеринбурге, Тюмени, Челябинске. Значительный дефицит специалистов наблюдается в Ханты-Мансийске, Каменск-Уральском, Нефтьюганске. В столице Екатеринбурге сосредоточено 24% всех кандидатов. Несмотря на суровый климат, большая численность населения и обилие рабочих мест позволяет 15% кандидатов искать вакансии в Тюмени, 12% в Челябинске и 7% в Сургуте. Екатеринбург и Тюмень, благодаря высокому уровню жизни, сосредотачивают 41% всех кандидатов на должность провизора, однако в более маленьких городах, таких как Миасс, Каменск-Уральской и Ноябрьск наблюдается существенный дефицит кадров, ведь там проживает не более 1% от общего числа специалистов с высшим образованием.

Фармацевты Сибирского федерального округа в равной степени распределены по крупным городам. В Новосибирске проживает 18% кандидатов, в Омске – 13%, в Иркутске и Красноярске по 11%. Такое равномерное распределение связано с широкой потребностью в специалистах по всему округу. Самый большой дефицит фармацевтов имеет место в городах Абакан, Усолье-Сибирское, Анжеро-

Судженск, Ангарск, Братск. Провизоры в округе равномерно распределены в пяти крупнейших городах: Новосибирск (14%), Иркутск (14%), Барнаул (12%), Омск (11%), Красноярск (10%). Самый большой дефицит провизоров наблюдается в городах Усолье-Сибирское, Прокопьевск, Абакан, Братск, Горно-Алтайск.

В Дальневосточном федеральном округе больше всего специалистов сосредоточено в Хабаровске (47% фармацевтов и 51% провизоров), благодаря его выгодному географическому положению, развитой инфраструктуре и значительной численности населения. На втором месте – Улан-Уде (11%). Острый дефицит фармацевтов и провизоров в Амурске, Биробиджане, Белогорске, Находке, Магадане, (суммарно в этих городах работает не более 5% специалистов. Таким образом, в округе в большинстве городов имеет место острый дефицит фармацевтических кадров.

В Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в крупнейших городах (Краснодар, Ростов-на-Дону, Волгоград) сосредоточено больше половины всех кандидатов (54% фармацевтов и 55% провизоров). В остальных городах регионов наблюдается острый дефицит специалистов.

Таким образом, по показателю количества кандидатов на должности фармацевта и провизора в большинстве регионов прослеживается тенденция к предпочтению соискателями (особенно среди молодых специалистов) работы в столицах и крупных густонаселенных городах с развитой инфраструктурой. В связи с этим, повсеместно наблюдается острый дефицит кадров в небольших городах.

Заработная плата

Заработная плата оценивалась в российских рублях в сравнении по всем исследуемым регионам. Самую высокую заработную плату специалистам традиционно предлагает Москва и Московская область. Подавляющее большинство работодателей (72%) готово предложить фармацевтам заработную плату в размере от 50 до 75 тысяч рублей, что входит в пределы среднего заработка по Москве и Московской области (Рис. 4). Половина кандидатов (49%) ожидают получить данную сумму. Однако если речь идет о более высокой заработной плате, то ожидания кандидатов гораздо выше предложений работодателей: 18% кандидатов хотят получать за свою работу от 75 до 100 тысяч рублей, но вакантных мест меньше в 3 раза, а желающих получать зарплату от 100 тысяч рублей в 4 раза больше, чем реальных вакансий. В отношении провизоров 55% работодателей готовы предложить заработную плату в размере от 50 до 75 тысяч рублей, что совпадает с ожиданиями половины кандидатов. Однако если речь идет о более высокой заработной плате, то

ожидания кандидатов гораздо выше предложений работодателей: 20% кандидатов хотят получать за свою работу от 75 до 100 тысяч рублей. В целом по региону у фармацевтов зарплата на 17% выше, чем у провизоров. Таким образом, зарплатные запросы кандидатов за последние пару лет значительно выросли и превысили зарплатное предложение. Ожидается, что в ближайшие пару лет работодатели увеличат зарплаты, чтобы привлечь к себе специалистов.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области большинство работодателей готовы предложить специалистам со средним образованием оплату труда в размере от 35 до 50 тысяч рублей, кандидаты же рассчитывают на ежемесячный заработок от 50 до 75 тысяч рублей. Проблемы с трудоустройством, возникшие на фармацевтическом рынке из-за превышения предложения над спросом, ограничивают не только размер заработной платы, но и возможности продвижения по карьерной лестнице. Работодатели готовы оплачивать труд специалистов в размере от 75 тысяч рублей и выше только в 6% случаях, а зарплатное ожидание кандидатов на ту же сумму составляет 22%. Провизорский рынок в Санкт-Петербурге и Ленинградской области очень схож с рынком фармации. Специалисты, в большинстве случаев, желают получать за свою работу от 50 до 75 тысяч рублей, однако работодатели больше чем в половине случаев предлагают заработную плату в размере от 35 до 50 тысяч рублей. Однако 37% компаний готовы предложить специалистам больший размер заработной платы. Зарплата фармацевта в среднем больше провизора на 18%. В то же время 18% провизоров вынуждены работать за 20–35 тысяч рублей в месяц, а фармацевтов, согласных работать за ту же сумму, только 5%, что позволяет судить о более высоком размере зарплаты у специалистов со средним образованием. Таким образом, в Ленинградской области наблюдается серьезный дисбаланс между зарплатным ожиданием кандидатов и зарплатным предложением компаний. Кандидаты сравнивают зарплаты с другими отраслями и уходят туда. На фоне ужесточающейся конкуренции за кадры ожидается, что в ближайшие пару лет зарплаты фармацевтических работников станут выше.

В Центральном федеральном округе локализуется большое количество фармацевтических заводов и фабрик, вследствие чего кандидатам со средним образованием легко дается продвижение по карьерной лестнице и высокий заработок. Зарплату в размере от 100 тысяч рублей готовы предложить лишь 11% компаний, но 40% некрупных фирм предлагают кандидатам достаточно высокий ежемесячный заработок от 50 до 75 тысяч рублей, а 34% – от 35 до 50 тысяч рублей. В целом зарплатные предложения близки к ожиданиям, кроме того,

появились новые привлекательные условия, позволяющие удержать специалистов в профессии: премии, гибкий график, возможности для обучения и развития. При найме провизоров 55% работодателей заинтересованы в сотруднике, согласном работать за 50–75 тысяч рублей в месяц, однако данные условия рассматривают лишь 44% кандидатов. При этом 30% специалистов ищут работу с ежемесячным заработком от 75 тысяч рублей. Только 8% компаний готовы предложить такой высокий заработок. Данная тенденция может привести к уходу многих кандидатов в другие, более высокооплачиваемые, сферы труда. В целом зарплаты фармацевта и провизора отличаются незначительно, но у фармацевтов доля тех, которым готовы платить зарплату больше 100 тысяч рублей выше, что может быть следствием миграции высокопотенциальных специалистов с высшим образованием в другие регионы в результате чего высокооплачиваемые вакансии занимают специалисты со средним специальным образованием.

В Северо-Западном федеральном округе 42% специалистов со средним образованием нацелены на поиск работы с ежемесячным заработком от 50 до 75 тысяч рублей, однако этому запросу соответствуют только 36% зарплатных предложений. Провизорам 55% компаний округа также готовы предоставить оплату труда в размере от 50 до 75 тысяч рублей, 18% вакансий предлагают зарплату от 20 до 35 тысяч рублей, тогда как только 6% кандидатов готовы рассматривать такую зарплату. Однако в каждой двенадцатой вакансии указана зарплата выше 75 тысяч рублей. Зачастую кандидатам проще сразу найти более высокооплачиваемую работу в других сферах, чем медленно взбираться по карьерной лестнице. В данном регионе зарплаты у фармацевтов и провизоров существенно отличаются. Больше половины провизоров (55%) могут претендовать на средний заработок от 50 до 75 тысяч рублей в месяц, в то время как фармацевтов на тот же размер зарплаты только 36%.

Несмотря на очевидную нехватку рабочих мест, оплата труда фармацевтов в Приволжском федеральном округе превышает зарплатные ожидания кандидатов. Дефицит кадров привел к тому, что после 2020 года, когда работодатели стремились быстро найти специалистов, зарплатные предложения значительно выросли и сейчас работодатели готовы платить даже больше, чем ожидают кандидаты. Это особенно прослеживается при зарплатном предложении от 100 тысяч рублей в месяц, на которое нацелены лишь 8% кандидатов, а могут предложить 21% компаний. Среди провизоров у начинающих специалистов зарплатные ожидания сходятся с предложениями, а вот у опытных кандидатов заработные ожидания выше предлагаемой оплаты труда. На ежемесячную

оплату труда в размере от 75 тысяч рублей нацелено 27% кандидатов – это больше одной четвертой всех специалистов, однако столь высокую зарплату могут предложить лишь 8% компаний. Претендовать на зарплату от 75 тысяч рублей и выше могут 26% фармацевтов и только 8% провизоров. У начинающих специалистов зарплатные ожидания сходятся с предложениями, а вот у опытных кандидатов ожидания зарплаты выше, чем им предлагают компании.

В Уральском федеральном округе работодатели предлагают кандидатам зарплату в размере от 35 до 75 тысяч рублей. 27% кандидатов рассчитывают на зарплату выше 75 тысяч рублей, однако только 10% вакансий предлагают такую оплату труда. Более высокий заработок требует наличия высшего образования, а также обладание определенными навыками и знаниями. В целом в округе отсутствует существенный разрыв в заработных ожиданиях и предложениях. Около 55% работодателей предлагают кандидатам заработок от 50 до 75 тысяч рублей ежемесячно, и 45% специалистов это устраивает. Провизоры редко рассматривают более высокую оплату труда, от 75 тысяч рублей и выше, поэтому ожидаемый заработок с предлагаемым расходится всего на 10%. В целом зарплаты фармацевтов и провизоров в округе различаются незначительно. Это объясняется нехваткой профильных и опытных кандидатов и ориентацией работодателей на новичков, однако средний заработок провизоров составляет от 50 до 75 тысяч рублей, что на 17% выше, чем у фармацевтов.

Сибирский федеральный округ отличается схожестью зарплатных ожиданий и предложений в разрезе средней оплаты труда: 42% фармацевтов ищут работу, предполагающую ежемесячный заработок в размере от 50 до 75 тысяч рублей, и 43% компаний предлагают такие же условия. Однако специалистам сложно претендовать на более высокий заработок; 26% кандидатов нацелены на зарплату от 75 тысяч рублей и выше, но только 7% работодателей готовы предложить такую сумму. Аналогичная ситуация наблюдается и на рынке провизоров: 47% специалистов ищут работу с ежемесячным заработком от 50 до 75 тысяч рублей, и 55% компаний предлагают такие же условия; 26% кандидатов нацелены на зарплату от 75 тысяч рублей и выше, но только 8% работодателей готовы предложить такую сумму. Существенная нехватка провизоров наблюдается на низкооплачиваемых работах. Так, на заработок от 25 до 35 тысяч рублей, претендуют только 5% кандидатов, а организаций, предлагающих данные условия – 18%. В целом, зарплаты в регионе ниже, чем в других регионах. Заработок фармацевтов и провизоров практически одинаков. Большинство специалистов способны выйти на средний заработок, однако

продвинуться по карьерной лестнице способны лишь единицы.

В Дальневосточном федеральном округе возможность высокого заработка у фармацевтов, от 75 тысяч рублей в месяц, крайне мала – всего 4% от всех предложений. Хотя 93% работодателей готовы платить от 30 до 75 тысяч рублей, данные условия рассматривают лишь 59% кандидатов. В целом, размер зарплат фармацевтов в регионе стартует от 35 тысяч рублей, тогда как у провизоров почти половина вакансий предлагает оплату ниже этой суммы. Отсутствие достаточного количества предложений с высокой оплатой труда может привести к утечке кадров с высшим образованием в другие сферы труда. Для провизоров в регионе наблюдается существенный резонанс в заработных ожиданиях и предложениях, особенно в сегменте, предполагающем оплату труда от 75 тысяч рублей ежемесячно, на которую нацелено 40% кандидатов. Работодатели готовы предложить данный размер зарплаты только в 8% случаях. Кандидаты сравнивают зарплатные предложения с другими отраслями, где предложения зачастую выше, из-за этого компании вынуждены поднимать зарплату, чтобы привлечь специалистов с профильным образованием к себе.

Для Южного и Северо-Кавказского федеральных округов характерен существенный дисбаланс между зарплатными предложениями компаний и зарплатными ожиданиями кандидатов. В большинстве своем, работодатели готовы предложить специалистам со средним образованием оплату труда в размере от 25 до 50 тысяч рублей, а кандидаты, в свою очередь, рассчитывают на ежемесячный заработок от 50 до 75 тысяч рублей. Проблемы с трудоустройством, возникшие на фармацевтическом рынке региона из-за превышения предложения над спросом, ограничивают не только размер заработной платы сотрудников, но и возможности продвижения по карьерной лестнице. Работодатели готовы оплачивать труд специалистов в размере от 75 тысяч рублей и выше только в 6% случаях, а зарплатное ожидание кандидатов на ту же сумму составляет 23%. Подобный диссонанс рискует повлечь за собой переход кандидатов на другие более высокооплачиваемые рынки труда. В среде провизоров в данных регионах зарплатные ожидания сходятся с зарплатными предложениями работодателей при размере заработной платы до 75 тысяч рублей. В регионе имеет место большой разброс зарплат в зависимости от квалификации специалиста. В вакансиях, где требуется высшее образование, зарплаты начинаются от 50 тысяч рублей.

Таким образом, в большинстве регионов, зарплатные ожидания фармацевтов в большей степени соответствуют предлагаемой оплате

труда, чем у провизоров. Характерно, что в некоторых регионах работодатели оплачивают труд фармацевтов и провизоров одинаково, хотя кандидаты с высшим образованием вполне обоснованно ожидают более высокую оплату (что соответствует более широкому набору компетенций, присущих провизору). В итоге это снижает ценность высшего фармацевтического образования как такового и, в частности, приводит к низкой мотивации у молодежи к его получению. Подобное «обесценивание» может привести в будущем к утрате значения профессии провизора, к полному смещению функций фармацевтического работника в сторону продавца, и, как следствие, к ухудшению качества фармацевтической помощи в целом.

Дополнительные условия труда, предлагаемые в вакансиях

На данном этапе исследования проанализированы условия труда (помимо заработной платы), предлагаемые фармацевтическим работникам работодателями в разных регионах. К данным условиям были отнесены: возможность бесплатного обучения за счет компании; возможности карьерного роста внутри компании; возможность получения премий и бонусов; медицинское страхование и питание за счет работодателя; гибкий график работы.

В Москве и Московской области бесплатное обучение за счет компании является самым широко предлагаемым условием работы (39% вакансий у фармацевтов и 25% – у провизоров) ввиду специфики фармацевтической деятельности. Существенной мотивацией для работы специалистов служат возможности карьерного роста (25% у фармацевтов и 19% у провизоров) и премии (13 и 16% соответственно). Медицинское страхование (8 и 5% соответственно) и бесплатное питание (8% и 7% соответственно) редко включаются в условия работы, так как несут дополнительные издержки для работодателя. Ввиду некоторых особенностей работы фармацевта гибкий график практически невозможен (4%). Гибкий график у провизоров встречается чаще благодаря более широкому спектру занимаемых должностей (14%).

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области работодатели в 43% случаев готовы предложить фармацевтам гибкий график (смены). Широкая распространенность данного преимущества вызвана региональными особенностями Ленинградской области, включающими в себя небольшое количество круглосуточных аптек. Бесплатное обучение (21% у фармацевтов и 26% у провизоров) проводится с целью формирования у кандидата всех необходимых навыков к моменту начала работы на его основном рабочем месте. Работодатели также нередко предоставляют специалистам возможности для

развития карьерного потенциала (16% у фармацевтов и 20% у провизоров). Дополнительное медицинское страхование у фармацевтов (5%) и питание за счет работодателя (3%) встречаются довольно редко.

Работодатели в Центральном федеральном округе предлагают довольно стандартные, но благоприятные для специалистов условия труда. Наиболее часто предлагаемыми условиями являются предоставление возможностей для карьерного роста (28% у фармацевтов и 25% у провизоров) и бесплатное обучение (25% и 30% соответственно). Многие компании нацелены не только на привлечение кандидатов, но и на их удержание. Обучение специалистов работодателем и их материальное стимулирование существенно тормозят уход в другие сферы. Ряд организаций в качестве дополнительного стимула предлагают различные денежные премии и бонусы (15% у фармацевтов и 17% у провизоров).

Организации Северо-Западного федерального округа предоставляют сотрудникам возможности для карьерного роста в 24% случаев для фармацевтов и 23% – для провизоров, что обусловлено потребностью удержать в компаниях высококвалифицированных специалистов на долгие годы. Ряд предприятий готовы обучить новых специалистов требуемым навыкам бесплатно (18 и 16% соответственно). Бонусы и прочие денежные поощрения наравне с гибким графиком встречаются в 13% случаев. Гибкий график работы, позволяющий специалистам работать в комфортных для них условиях, также предлагается достаточно часто (13% у фармацевтов и 20% у провизоров). Питание за счет работодателя (3%) и дополнительное медицинское страхование (4%) готовы предоставить лишь немногие работодатели ввиду наличия дополнительных издержек.

Работодатели в Приволжском федеральном округе используют весьма распространенные способы привлечения специалистов выгодными условиями труда с целью их удержания. В целом условия в регионе ориентированы на молодых специалистов. К ним относятся: бесплатное обучение (27% для фармацевтов и 25% для провизоров), предоставление возможностей для карьерного и профессионального роста (25 и 20% соответственно), премии и бонусы (17% и 14% соответственно). Достаточно часто предлагается гибкий график работы, позволяющий совмещать учебу с трудовой деятельностью (15%).

Организации, заинтересованные в поиске кандидатов в Уральском федеральном округе, используют весьма распространенные способы привлечения специалистов условиями труда с целью удержания их в компании. Рынок труда региона также ориентирован на молодых специалистов. К предлагаемому условиям относятся: возможность бесплатного обучения (23% для фармацевтов и 21% для провизоров), предоставление возможностей

для карьерного и профессионального роста внутри компании (19 и 22% соответственно), премии и бонусы (14 и 11% соответственно). Гибкий график, позволяющий совмещать учебу с работой, также предлагается довольно часто (20% вакансий).

В Сибирском федеральном округе бесплатное обучение новых сотрудников – довольно распространенное предложение в вакансиях (22% для фармацевтов и 23% для провизоров). Работодатели также часто предоставляют специалистам большие возможности для развития карьерного потенциала (23 и 22% соответственно), а также предлагают систему премий и бонусов (12% и 11% соответственно). Также в регионе часто предоставляется гибкий график работы (16% для фармацевтов и 17% для провизоров), позволяющий специалистам совмещать работу с другими сферами своей жизни.

Наиболее часто предлагаемыми специалистам условиями труда в Дальневосточном федеральном округе являются предоставление возможностей для карьерного роста (21% для фармацевтов и 20% для провизоров) и бесплатное обучение (21 и 22% соответственно). Многие компании нацелены не только на привлечение кандидатов, но ещё и на их удержание, поэтому к прочим условиям предлагают ещё выплату премий и бонусов (12 и 10% соответственно). В данном регионе чаще, чем в других регионах, сотрудникам предлагается бесплатное питание (10%) и гибкий график (11% для фармацевтов и 18% для провизоров). Возможно, это связано с особенностями географического положения и климата региона, а также может свидетельствовать о желании компаний привлечь в свои ряды сотрудников с дополнительными нестандартными способами.

Организации Южного и Северо-Кавказского федеральных округов чаще всего предлагают в вакансиях возможность бесплатного обучения (26% для фармацевтов и 24% для провизоров); возможности для карьерного роста (22 и 23% соответственно). Широко распространен в вакансиях гибкий график работы (18 и 19% соответственно), а также начисление различных бонусов (17% и 15% соответственно). Это значительно улучшает условия труда сотрудников региона.

Таким образом, все исследуемые регионы в той или иной степени предоставляют специалистам возможность бесплатного обучения за счет компании, а также возможность карьерного роста внутри организации. Кроме того, большинство работодателей заинтересованы в привлечении и удержании молодых специалистов в профессии через предоставление им гибкого графика работы для возможности совмещения учебы в вузе с трудовой деятельностью. Это позволяет компаниям ослабить ротацию кадров и сохранять высокое качество

обслуживания и фармацевтической помощи в целом.

Требования к образованию фармацевтических работников

На заключительном этапе исследования оценивались требования к образованию фармацевтических работников, а именно предпочтения работодателей в отношении наличия или отсутствия высшего образования у потенциальных работников.

В Москве и Московской области работодатели в 39% вакансий заинтересованы в кандидатах, имеющих высшее образование, 44% – в специалистах со средним образованием и в 27% вакансий требования к образованию не указаны.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области практически в половине случаев (47%) работодатели в вакансиях не уточняют необходимость высшего образования у кандидатов, что увеличивает количество специалистов, желающих занять свободную должность, и создает определенную путаницу на собеседованиях. Компании в 17% случаев ищут специалистов со средним профессиональным образованием и в 36% интересуются кадрами с наличием соответствующего высшего образования.

В Центральном федеральном округе многие организации нацелены на привлечение в свои ряды специалистов, обладающих определенными навыками и компетенциями. В 41% случаев работодатели ищут специалистов с высшим образованием, а 34% компаний нуждаются в кандидатах с наличием среднего профессионального образования.

В Северо-Западном федеральном округе работодатели нацелены на поиск высококвалифицированных кадров, поэтому имеет место высокий интерес компаний к специалистам с высшим образованием (42%). Фармацевты вызывают меньший интерес у работодателей (32%).

В Приволжском федеральном округе практически в равной степени требуются специалисты со средним и высшим образованием: 36% организаций нуждаются в провизорах, 30% работодателей заинтересованы в найме фармацевтов, и 34% не указывают в публикуемых вакансиях требования к образованию, ориентируясь исключительно на личные качества, знания и опыт кандидата.

Организации Уральского федерального округа нуждаются в кандидатах с высшим образованием (51%). Фармацевты менее востребованы (9%). Возможно, это связано со спецификой фармацевтической промышленности в регионе и его географией. В крупных городах данного региона организации заинтересованы в сотрудниках, имеющих высшее образование, готовых постоянно

совершенствовать свои навыки. В целом, наблюдается крайняя нехватка как провизоров, так и фармацевтов в регионе.

Организации Сибирского федерального округа также в большей степени нуждаются в кандидатах с высшим образованием (51%). Фармацевты требуются в меньшей степени (25%).

В Дальневосточном федеральном округе многие организации нацелены на привлечение в свои ряды специалистов с высшим образованием, обладающих определенными знаниями и умениями (41% работодателей). При этом 21% компаний нуждаются в фармацевтах. 38% вакансий не содержат информации о предпочтительном наличии высшего или среднего образования.

Работодатели в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах чаще всего нацелены на поиск высококвалифицированных кадров, поэтому в 53% случаев заинтересованы в кандидате с высшим образованием. В случае вакансий, требующих наличие среднего образования (29%), можно предположить, что такие работодатели предлагают весьма невысокий заработок, но несложную и монотонную работу.

Таким образом, организации большинства регионов заинтересованы в поиске самых разных сотрудников. Наличие высшего образования у кандидатов пользуется не самым малым спросом (43% вакансий в среднем по регионам), однако оно предусматривает более высокую оплату труда и широкие карьерные возможности. В целом, чем крупнее город, тем больше там проживает провизоров, что, скорее всего, связано с особенностями локализации региональных медицинских и фармацевтических вузов. Многие организации, не предъявляющие строгих требований к образованию специалистов и предлагающие бесплатное обучение на старте карьеры, нацелены на поиск молодых специалистов, не ожидающих высокого заработка.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов:

1. Исследование охватывало только 9 регионов России, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю страну без дополнительного анализа.
2. Анализ основывался на данных одного рекрутингового агентства (SuperJob.ru), что может не в полной мере отражать ситуацию на всех платформах по поиску работы.
3. Исследование не охватывало сферу ветеринарной фармации, которая является отдельным и развивающимся сегментом фармацевтического рынка со своими особенностями в области подготовки кадров и трудоустройства.
4. Временной период исследования (2019–2022 гг.)

включает в себя период пандемии COVID-19 и связанные с ней экономические потрясения, что могло повлиять на динамику спроса и предложения на рынке труда.

5. В выборку не были включены данные за 2023 год поскольку на момент проведения исследования полные данные за 2023 год еще не были доступны, что не позволило включить их в анализ без риска искажения общей картины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В среднем по регионам спрос на специалистов с высшим образованием ниже, чем – со средним и по уровню заработной платы, ожидания фармацевтов совпадают с предложением работодателя, в то время как зарплатные ожидания специалистов с высшим образованием оказываются выше рынка. В подборку вакансий и резюме попали в основном данные из аптечных сетей, в которых сложились определённые стандарты работы и системы оплаты труда, что необходимо учитывать. Специалистов со средним образованием значительно больше поскольку их подготовку осуществляет значительно большее количество учебных заведений, как профильных, подведомственные Минздраву РФ, так и нет. Важно учитывать, что для фармацевта аптека часто является единственным местом работы по специальности, тогда как для провизора это, как правило, место для старта. Потенциал и возможности специалистов с высшим образованием, как правило больше и шире, чем у людей, выполнивших только программу среднего профессионального образования. Если рассматривать возможности трудоустройства в сфере производства или продвижения лекарств, то для специалистов со средним образованием доступны только стартовые позиции, функционал которых достаточно однообразен, не предполагает построения карьеры, в то время как для провизора открыты практически все направления трудовой деятельности, как в горизонтальном (смена должностей в рамках схожего функционала), так и в вертикальном (смена должности с изменением функционала) направлениях.

В сложившихся условиях на высшие учебные заведения, которые часто выпускают не только провизоров, но и фармацевтов, важно проводить просветительскую и профориентационную работу, поскольку получение специалистом со средним образованием высшего с каждым годом становится все труднее. С другой стороны специалисты, имеющие опыт работы фармацевтом, после поступления в высшее учебное заведение, как правило, демонстрируют лучшую подготовку, больше мотивированы и дисциплинированы, результативность их обучения выше, чем поступающих сразу после общеобразовательной школы.

Несмотря на впечатляющее количество выпускников средних и высших учебных заведений

расширение номенклатуры трудовых функций и стремительное расширение всех сегментов фармацевтического рынка количество требуемых специалистов и компетенций, которыми они

должны владеть продолжает увеличиваться, что указывает на целесообразность открытия новых фармацевтических институтов и актуализации программ подготовки.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин – идея и планирование структуры работы, оформление графического материала, редактирование финальной версии рукописи; Ю.С. Князева, О.В. Иванова, Ю.А. Колосов, Е.И. Морковин, Ю.В. Горбунова, Д.А. Бакулин, И.С. Крысанов, Д.Л. Клабукова, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Н.А. Лычева, В.Н. Шоич, В.В. Неёлова, Е.В. Павлова, Е.А. Калашникова, А.Б. Босенко, Д.З. Зязикова, Р.Э. Мусаев, А.Г. Гаджиев, Б.М. Габриелян, А.А. Агамирова – сбор материала и написание черновика рукописи, редактирование финальной версии рукописи; В.И. Петров – консультации по узкоспециализированным вопросам, редактирование и утверждение финальной версии рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Голикова Н.С., Присяжная Н.В. Рекомендации по проведению медико-социологического мониторинга кадровой потребности медицинских организаций на примере исследования потребности региональных предприятий фармацевтической отрасли в подготовке провизоров (часть 1) // Главврач. – 2022. – № 2. – С. 13–39. DOI: 10.33920/med-03-2202-01
- Голикова Н.С., Присяжная Н.В. Рекомендации по проведению медико-социологического мониторинга кадровой потребности медицинских организаций на примере исследования потребности региональных предприятий фармацевтической отрасли в подготовке провизоров (часть 2) // Главврач. – 2022. – № 3. – С. 11–32. DOI: 10.33920/med-03-2203-02
- Бат Н.М., Сихонова Ф.Ш., Кадакоева Г.В. Модернизация высшего фармацевтического образования путем актуализации компетентностного подхода // Вестник Майкопского государственного технологического университета. – 2020. – № 2(45). – С. 50–58. DOI: 10.24411/2078-1024-2020-12005
- Князева Ю.С. Осведомленность фармацевтических специалистов Волгоградского региона о гипопидемических лекарственных препаратах // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2(58). – С. 36–40.
- Князева Ю.С., Куркин Д.В., Атапина Н.В., Бакулин Д.А., Соколова А.А. Эффективность внедрения алгоритма консультирования покупателей при отпуске рецептурных лекарственных препаратов в аптеке // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 2. – С. 34–42. DOI: 10.29296/25419218-2023-02-06
- Клищенко М.Ю., Кузнецов Д.А. Результаты исследования угроз кадровой безопасности фармацевтических организаций // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 28–35. DOI: 10.30809/solo.1.2022.3
- Оганесян Э.Т. О фармацевтическом образовании // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – № 59. – С. 136–140.
- Меликсетян А.А. Мировые тенденции фармацевтического образования // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 14–15 ноября 2018 года / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2018. – С. 507–510.
- Голикова Н.С. Подходы к подготовке провизоров в Российской Федерации // Главврач. – 2021. – № 11. – С. 27–45. DOI: 10.33920/med-03-2111-02
- Сиссе Д.С., Ильинова Ю.Г., Наркевич И.А., Умаров С.З. Оценка трудовых предпочтений обучающихся, осваивающих программы фармацевтического образования // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 1. – С. 128–137. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-1-128-137
- Шведов Г.И., Бережнова Т.А., Селютин О.А., Шведова В.Г., Плужников Ю.Д., Муковнина М.Д., Кузьменко Н.Ю., Занина И.А., Бредихина Т.А. Актуальные вопросы высшего фармацевтического образования на факультете в медицинском университете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 1. – С. 187–192. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16226
- Лобанова Е.Э., Артман А.С. Инструменты рынка образования и труда в формировании компетенций работников фармацевтической промышленности // Управление человеческими ресурсами – основа развития инновационной экономики: Материалы VIII Международной научно-практической конференции, Красноярск, 25–27 апреля 2019 года. – Красноярск: Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева, 2019. – С. 99–105.
- Каткова Я.Е., Меньших А.С. Трудовая мобильность на фармацевтическом рынке // Политика, экономика и инновации. – 2018. – № 1(18). – С. 12.
- Голикова Н.С., Присяжная Н.В. Особенности современной кадровой составляющей фармацевтической отрасли (по материалам опроса сотрудников фармацевтических и биотехнологических компаний и предприятий г. Москвы) // Социология медицины. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 117–126. DOI: 10.17816/socm110877
- Сидулина С.А. Современное фармацевтическое образование должно быть разным // Фундаментальная и прикладная наука: новые вызовы и прорывы: сборник статей Международной научно-практической

- конференции, Петрозаводск, 26 января 2020 года. Том Часть 2. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2020. – С. 280–284.
16. Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Пантюхина К.И. Актуальные перспективы, открывающиеся с реформированием фармацевтического образования // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 3. – С. 56–58.
17. Федина Е.А. Рационализация и оптимизация фармацевтического образования в современных условиях // Инновационная наука. – 2020. – № 8. – С. 64–65.
18. Сергеева М.С. Основные тенденции в развитии отечественного фармацевтического образования в начале XX в. // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – № S1. – С. 157–159.
19. Илькевич Т.Г., Тейге С.В. Содержание профессионально-мотивирующего обучения в фармацевтическом образовании // Вестник ГГУ. – 2019. – № 3. – С. 30–36.
20. Юдина Л.Ю., Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В. О тенденциях современного фармацевтического профессионального образования // Медицинское образование и ВУЗовская наука. – 2013. – № 1(3). – С. 61–67.
21. Колесник Н.В. Фармацевтическое образование в России: локальные вопросы в условиях глобализации // Инновации в здоровье нации: сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2016. – С. 20–23.
22. Соколова О.В., Лаврентьева Л.И., Алексеева К.С. Исследование регионального розничного фармацевтического рынка. Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 3, № 5(12). С. 64–68. DOI: 10.19163/2307-9266-2015-3-5(12)-64-68
23. Грицаненко Д.С., Наркевич И.А., Ильинова Ю.Г., Умаров С.З. Количественная характеристика трудового потенциала контингента обучающихся по программам фармацевтического образования // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 8. – С. 50–57. DOI: 10.29296/25419218-2023-08-08
24. Шаленкова Е.В., Бонюшко Н.А. Фармацевтический рынок труда: проблемы, влияющие на снижение качества социальных результатов розничного сегмента на примере Нижегородской области // Экономика и управление: проблемы, решения. – 2023. – Т. 6, № 11. – С. 171–178. DOI: 10.36871/ek.up.p.r.2023.11.06.018
25. Бандура А.Ф., Кулик В.В., Ковалева Т.Г., Еманова А.М., Бандура В.Ю. Анализ предложений работодателей для фармацевтических работников на региональном рынке труда // Беликовские чтения: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции, Пятигорск, 04–05 декабря 2018 года. – Пятигорск: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – С. 514–519.

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Князева Юлия Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9571-2793. E-mail: knjazeva1978@mail.ru

Иванова Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru

Колосов Юрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

Горбунова Юлия Васильевна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий лабораторией «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы», Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Клабукова Дарья Леонидовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы», Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-5621-5700. daria.klabukova@gmail.com

Джавахан Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по внедрению и разработке Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2673-6203. E-mail: akopovamarina13@mail.ru

Зверева Валентина Игоревна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией «Разработки и внедрения инновационных лекарственных средств», Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5274-3736. E-mail: valentinca1988@mail.ru

Лычева Наталья Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5842-5728. E-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru

Шоич Виктория Николаевна – начальник отдела сопровождения автоматизации учебного процесса ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. E-mail: SNOICH-VN@msmsu.ru

Неёлова Вероника Владимировна – специалист по информационным технологиям ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-0326-599X. E-mail: nika080601@gmail.com

Павлова Елизавета Валерьевна – младший научный сотрудник Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0651-3205. E-mail: lizapavlova1609@yandex.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейропсихофармакологии НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Калашникова Елена Антоновна – студент 6-го

курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4219-7820. E-mail: elenakalashnikova@yandex.ru

Босенко Александр Богданович – студент 4-го курса лечебного факультета ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-8845-4053. E-mail: bosenko_a00@mail.ru

Зязикова Джамиля Заудиновна – студент 5-го курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава Росси. ORCID ID: 0009-0000-4037-1234. E-mail: djamilazyazikova@yandex.ru

Мусаев Руслан Эльдар оглы – студент 5-го курса стоматологического факультета ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-7200-140X. E-mail: jhonsnrobbin@yandex.ru

Гаджиев Абакар Гаджиевич – студент 5-го курса стоматологического факультета ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-9044-7370. E-mail: gadjievabakar@yandex.ru

Габриелян Борис Мамиконович – студент стоматологического факультета Российско-Армянского университета. ORCID ID: 0009-0000-8444-3535. E-mail: borisgabrielian@mail.ru

Агамирова Анна Алексеевна – студент 5-го курса стоматологического факультета ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-8120-654X. E-mail: Anya.agam@mail.ru

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

УДК 615.33



Спирамицин: прошлое и будущее антибиотика с плейотропными эффектами в терапии внебольничных инфекций

О.И. Бутранова¹, С.К. Зырянов^{1,2}, А.А. Абрамова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,

117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы

«Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,

127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Получена 03.05.2024

После рецензирования 28.09.2024

Принята к печати 06.10.2024

Цель. Поиск и анализ работ, посвященных фармакокинетическим (ФК) и фармакодинамическим (ФД) параметрам спирамицина, позволяющим оценить потенциал данного макролида в терапии внебольничных инфекций.

Материалы и методы. Для поиска материалов были использованы реферативные базы данных: PubMed, Google Scholar, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и eLibrary.ru. В работе использовали следующие ключевые запросы: «фармакокинетика спирамицина», «фармакокинетические параметры спирамицина», «pharmacokinetics of spiramycin», «pharmacokinetic parameters of spiramycin», «фармакодинамика спирамицина», «механизм действия спирамицина», «мишени для спирамицина», «фармакодинамические эффекты спирамицина», «pharmacodynamics of spiramycin», «mechanism of action of spiramycin», «targets for spiramycin», «pharmacodynamic effects of spiramycin». Глубина поиска – 69 лет (1955–2024 гг.), общее число публикаций, включённых в литературный обзор по направлениям «фармакокинетика» и «фармакодинамика» – 72. Общее число использованных в статье источников составило 152.

Результаты. В условиях распространения феномена антибиотикорезистентности (АБР) среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций, актуальным для врача является поиск стратегий, позволяющих сохранить возможность использования антибактериальных препаратов (АБП) первой линии в ведении пациентов с инфекционными заболеваниями. Спирамицин в последние десятилетия характеризовался минимальным уровнем потребления среди населения, в связи с чем имеет потенциал для терапии инфекционных заболеваний. Анализ ФК параметров спирамицина свидетельствует о способности формировать эффективные концентрации в различных тканях и органах, а также о минимальном риске лекарственных взаимодействий, способных изменить терапевтический ответ. Оценка его антибактериальной активности *in vitro* и *in vivo* даёт различные результаты, свидетельствующие о способности препарата проявлять значительно большую эффективность в условиях живого организма. В основе этого парадокса могут лежать плейотропные эффекты спирамицина, вовлекающие как клетки организма хозяина (иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, способность благотворно воздействовать на процессы регенерации тканей, противоопухолевая активность, угнетение адипогенеза), так и мишени возбудителей (способность снижать вирулентность *P. aeruginosa*, противовирусное действие, снижение способности кокков к адгезии).

Заключение. ФК и ФД параметры и свойства спирамицина наряду с результатами опубликованных клинических исследований, оценивавших его эффективность, указывают на то, что, несмотря на меньшую активность *in vitro*, наличие дополнительных плейотропных эффектов может быть залогом его превосходства над традиционными макролидами в методах *in vivo*.

Ключевые слова: спирамицин; макролиды; внебольничные инфекции дыхательных путей; токсоплазмоз; плейотропные эффекты

Список сокращений: АБП — антибактериальные препараты; АБР — антибиотикорезистентность; ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИЛ — интерлейкин; КОЕ — колониеобразующие единицы; МЕ — международные единицы; МПК — минимальная подавляющая концентрация;

Для цитирования: О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.А. Абрамова. Спирамицин: прошлое и будущее антибиотика с плейотропными эффектами в терапии внебольничных инфекций. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):150-171. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-150-171

© О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.А. Абрамова, 2024

For citation: O.I. Butranova, S.K. Zyryanov, A.A. Abramova. Spiramycin: The past and future of an antibiotic with pleiotropic effects in the therapy of community-acquired infections. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2):150-171. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-150-171

НР — нежелательная реакция; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ПАЭ — постантибиотический эффект; ПМЯЛ — полиморфоядерные лейкоциты; РНК — рибонуклеиновая кислота; ФД — фармакодинамика; ФК — фармакокинетика; аР2 — активирующий белок; АUC — площадь под фармакокинетической кривой; С/ЕВР α — цитозин-цитозин-аденозин-аденозин-тимидин/альфа-белок, связывающий энхансер; clogp — логарифм коэффициента распределения октанол-вода; C_{max} — максимальная концентрация; СYP3A4 — цитохром P450 3A4; ERK — внеклеточная сигнальная регулируемая киназа; ERM — эритромицин-рибосомальная метилаза; GLUT4 — глюкозный транспортёр тип 4; I(Kr) — блокада калиевого тока задержанного выпрямления; IC₅₀ — среднеингибирующая концентрация; iNOS — индуцируемая форма синтазы оксида азота; JNK — Jun N-концевые киназа; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NF- κ B — ядерный фактор κ B; Pgp — P-гликопротеин; PPAR γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; Ro5 — правило пяти Липински; SASP — секреторный фенотип, связанный со старением; SREBP1c — белок, связывающий регуляторный элемент стерола-1; T_{1/2} — период полувыведения.

Spiramycin: The past and future of an antibiotic with pleiotropic effects in the therapy of community-acquired infections

O.I. Butranova¹, S.K. Zyryanov^{1,2}, A.A. Abramova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

² Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department,
10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Received 03 May 2024

After peer review 28 Sep 2024

Accepted 06 Oct 2024

The aim of the work was to search and analyze works on pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters of spiramycin, allowing to evaluate the potential of this macrolide in the therapy of community-acquired infections.

Materials and methods. The abstract databases of PubMed, Google Scholar, EMBASE, the ResearchGate scientific information network and elibrary.ru were used to search for the materials. The following key queries were used in the work: "pharmacokinetics of spiramycin", "pharmacokinetic parameters of spiramycin", "pharmacodynamics of spiramycin", "mechanism of action of spiramycin", "targets for spiramycin", "pharmacodynamic effects of spiramycin". The search depth – 69 years (1955–2024), the total number of publications included in the literature review in the areas of "pharmacokinetics" and "pharmacodynamics" was 72. The total number of the sources used in the article amounted is 152.

Results. With the spread of the antibiotic resistance (AR) among the pathogens of both nosocomial and community-acquired infections, it is important for physician to search for strategies to preserve the possibility of using first-line antibacterial drugs (ABDs) in patients with infectious diseases. Spiramycin has been characterized by a minimal consumption by the population in the last decades, thus, it has a potential for the therapy of infectious diseases. The analysis of the PK spiramycin parameters indicates the ability to form effective concentrations in various tissues and organs, as well as a minimal risk of drug interactions that can alter the therapeutic response. The evaluation of its antibacterial activity *in vitro* and *in vivo* yields different results, indicating the ability of the drug to exhibit significantly greater efficacy *in vivo*. This paradox may be based on pleiotropic effects of spiramycin involving both host cells (immunomodulatory and anti-inflammatory effects, the ability to favorably affect the tissue regeneration, the antitumor activity, the inhibition of adipogenesis) and pathogen targets (the ability to reduce the virulence of *P. aeruginosa*, the antiviral effect, the reduction of the adhesion ability of cocci).

Conclusion. The PK and PD parameters and the properties of spiramycin along with the results of the published clinical studies evaluating its efficacy indicate that, despite its lower *in vitro* activity, the presence of additional pleiotropic effects may be the key to its superiority over the traditional macrolides in *in vivo* methods.

Keywords: spiramycin; macrolides; community-acquired respiratory tract infections; toxoplasmosis; pleiotropic effects

Abbreviations: ABDs – antibacterial drugs; AR – antibiotic resistance; CI – confidence interval; DNA – deoxyribonucleic acid; GIT – gastrointestinal tract; IL – interleukin; CFU – colony-forming unit; IUs – international units; MIC – minimum inhibitory concentration; AR – adverse reaction; RR – relative risk; OR – odds ratio; PAE – post-antibiotic effect; PMNs polymorphonuclear leukocytes; RNA – ribonucleic acid; PD – pharmacodynamics; PK – pharmacokinetic; аР2 – activating protein 2; АUC – area under the curve; С/ЕВР α – CCAAT/enhancer-binding protein alpha; clogp – logarithm of the octanol-water distribution coefficient; C_{max} – maximum concentration; СYP3A4 – cytochrome P450 3A4; ERK – extracellular signal-regulated kinase; ERM – erythromycin ribosomal methylase; GLUT4 – glucose transporter type 4; I(Kr) – K⁺-delayed rectification current; IC₅₀ – half maximal inhibitory concentration; iNOS – inducible form of nitric oxide synthase; JNK – Jun N-terminal kinases; MAPK – mitogen-activated protein kinase; NF- κ B – nuclear factor κ B; Pgp – P-glycoprotein; PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor gamma; Ro5 – Lipinski's rule of five; SASP – senescence-associated secretory phenotype; SREBP1c – sterol regulatory element-binding protein; T_{1/2} – half-life period.

ВВЕДЕНИЕ

В истории применения антибактериальных препаратов (АБП) XXI век представляет собой отдельную веху, свидетельствующую о том, что победу над бактериальными инфекциями человечество так и не одержало. Анализ более чем 100-летнего периода применения данной фармакологической группы (если считать за точку отсчета 1910 год, когда был впервые использован первый АБП сальварсан [1]) указывает на тот факт, что чем активнее мы используем АБП, тем интенсивнее развиваются механизмы антибиотикорезистентности (АБР) бактерий. Современная клиническая практика обнаруживает драматические тенденции распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди возбудителей инфекционных заболеваний [2]. Важно отметить, что проблема АБР в настоящее время актуальна не только для возбудителей нозокомиальных инфекций, но и для тех, что вызывают внебольничные. Так мировая практика демонстрирует, что около 40% штаммов *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), основного возбудителя внебольничной пневмонии (а также частого возбудителя бактериемии, менингита, отитов и синуситов), характеризуются резистентностью к таким АБП выбора, как бета-лактамы и макролиды [3]. Оценка резистентности *S. pneumoniae* к макролидам на национальном уровне в США установила более высокий уровень именно у амбулаторных пациентов (45,3 против 37,8% у госпитализированных). При этом доля резистентных изолятов, выделенных из дыхательных путей, составила 47,3%, а доля выделенных из крови была достоверно ниже – 29,6% [4]. В Европе резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину максимальна в Болгарии (58,5%), в странах Азии это явление практически абсолютно: в Китае и Японии уровень составляет более 94% [5–8]. Опубликованы исследования, свидетельствующие о том, что более 99% штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Китае (северные области), имеют одновременную резистентность к макролидам, линкозамидам и стрептограминам [9]. По данным исследования Mohammadi Gharibani K. и соавт., проведённого в Иране, резистентность пневмококков как к эритромицину, так и к азитромицину, превышала 70% [10].

В РФ ситуация с резистентностью *S. pneumoniae* может быть проиллюстрирована результатами многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». В нём было установлено, что к эритромицину резистентность проявили 24,3% штаммов, к кларитромицину – 28,5%, к азитромицину – 31% [11].

Ещё один возбудитель внебольничных инфекций, *S. pyogenes*, характеризуется сравнительно невысоким уровнем резистентности к макролидам (от 0 до 25%) в странах Европы и США, но чрезвычайно высоким в Китае (о 75 до 100%) [12]. По данным,

полученным в РФ (2013–2018 гг., 601 штамм, выделенный при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов в 14 городах РФ), резистентность *S. pyogenes* к эритромицину была отмечена в 10,5%, к кларитромицину – почти в 12%, а к азитромицину – в 16,5% [13].

Среди распространённых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей можно выделить *Mycoplasma pneumoniae*, возбудителя, характеризующегося внутриклеточной локализацией и природным отсутствием чувствительности к бета-лактамам АБП. Макролиды являются препаратами выбора в ведении пациентов с микоплазменными инфекциями, но возможности их эффективного применения также быстро снижаются в последние годы вследствие активного распространения резистентных штаммов. Так по данным многоцентрового исследования, проведённого в Китае (11 клиник Пекина, 822 ребёнка с внебольничными инфекциями дыхательных путей, из них 341 с подтверждённым инфицированием *M. pneumoniae*), 87,69% штаммов оказались резистентными к макролидам (эритромицину, азитромицину, джозамицину) [14]. В странах Европы распространённость резистентных к макролидам микоплазм на порядок ниже, что следует из результатов систематического обзора и метаанализа 22 исследований. Тем не менее, большинство из вошедших в анализ работ были опубликованы в 2011–2015 годах, что ограничивает ценность указанного метаанализа для понимания современной картины динамика АБР *M. pneumoniae* в Европейском регионе [15].

Еще один возбудитель широко распространённых внебольничных инфекций в человеческой популяции – *Toxoplasma gondii*. Считается, что данным возбудителем может быть инфицировано до трети человеческой популяции (распространённость максимальна в развивающихся странах, где может достигать 90%) [16–18]. Среди выделяемых штаммов уровень резистентности максимально высок к пириметамину и сульфадиазину. Также отмечается распространение генов резистентности к макролидам и линкозамидам [19].

Анализируя спектр типично используемых для терапии внебольничных инфекций макролидов, можно отметить, что эритромицин, кларитромицин и азитромицин являются одними из наиболее применяемых АБП выбора как в мире, так и в РФ [20–22]. Увеличение доли штаммов бактерий, резистентных к ним в амбулаторной практике, запускает каскад событий, усугубляющих явление АБР в целом. В частности, невозможность использовать АБП первой линии в терапии внебольничных инфекций вынуждает врача назначать препарат резерва, что в перспективе способствует значимому ограничению инструментов антибиотикотерапии.

Спирамицин – представитель 16-членных

макролидов, использование которого в клинической практике в последние десятилетия было минимальным. Исходно он был обнаружен в 1952 году в продуктах жизнедеятельности *Streptomyces ambofaciens*, в настоящее время разработаны методы интенсификации его продукции, в частности, под действием 0,5% метил-β-циклодекстрина [23]. В форме для приёма внутрь начал применяться с 1955 года, а с 1987 стал доступен парентеральный спирамицин [24]. Особенности строения макролактонного кольца спирамицина лежат в основе его улучшенных фармакодинамических характеристик. Молекулы спирамицина способны глубже проникать в белковый выходной туннель рибосом, блокируя максимальное количество доменов пептидил-трансферазного центра для сборки белков патогена. Такое действие способствует снижению вирулентности прокариот, а также ряда клинических преимуществ, включая улучшенную переносимость (например, меньшую выраженность нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта) и меньший риск лекарственных взаимодействий [25, 26]. Отсутствие истории широкого применения данного препарата может предполагать успех его использования в качестве альтернативы прочим макролидам, характеризующимся выраженным ростом АБП [27].

Для понимания места и роли спирамицина в ведении пациентов с различными инфекционными заболеваниями необходимо понимание как индивидуальных характеристик пациента, возбудителя и локализации инфекции, а также знания фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) характеристик препарата. В отношении последних, необходимо отметить, что ФК / ФД индексы АБП определяют выбор и пути оптимизации режима дозирования, так как описывают количественную связь между ФК и ФД параметрами. Существует три основных варианта ФК / ФД индексов, описывающие эффективность АБП [28, 29]:

- отношение площади под кривой концентрация – время (AUC) от нуля до 24 ч (AUC_{0-24}) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) – $f_{AUC} / \text{МПК}$;
- отношение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) к МПК – $f_{C_{\text{max}}} / \text{МПК}$;
- время, в течение которого свободная концентрация в плазме превышает МПК – $\%f_T > \text{МПК}$.

Несмотря на то, что макролиды проявляют бактериостатическое действие, при определённых обстоятельствах они обнаруживают и бактерицидную активность. Соответственно, макролиды отличаются от других классов АБП тем, что для них важен не один ФК / ФД индекс, а одновременно $\%f_T > \text{МПК}$ и $f_{AUC} / \text{МПК}$ [30, 31]. Значимыми ФД факторами, определяющими эффективность макролидов, являются также постантибиотический эффект (ПАЭ) [32–34] и эффекты, не связанные с антибактериальным действием (например, иммуномодуляция и противовоспалительное действие) [27, 35–38].

ЦЕЛЬ. Провести анализ опубликованных работ, посвященных ФК и ФД параметрам спирамицина, для оценки потенциала данного макролида в качестве АБП для терапии внебольничных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материалов для написания данного литературного обзора включал следующие реферативные базы данных: PubMed, Google Scholar, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и научно-электронная библиотека (elibrary.ru). Каждый из авторов осуществил независимый поиск публикаций с целью исключения ошибок по двум направлениям: «фармакокинетика спирамицина» и «фармакодинамика спирамицина». Ключевые слова для первого направления поиска включали «фармакокинетика спирамицина», «фармакокинетические параметры спирамицина», «pharmacokinetics of spiramycin», «pharmacokinetic parameters of spiramycin»; для второго – «фармакодинамика спирамицина», «механизм действия спирамицина», «мишени для спирамицина», «фармакодинамические эффекты спирамицина», «pharmacodynamics of spiramycin», «mechanism of action of spiramycin», «targets for spiramycin», «pharmacodynamic effects of spiramycin». Глубина поиска составила 69 лет (публикации в указанных реферативных базах данных с 1955 по 2024 гг.). Всего было найдено 5720 публикаций, после исключения дубликатов, невалидных работ, публикаций с отсутствием свободного доступа к полному тексту, – итоговое число работ, включённых в настоящий литературный обзор по направлению ФК и ФД, составило 72. Общее число источников в статье 152.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетика спирамицина

Спирамицин состоит из 16-членного лактонного кольца с 2 аминсахарами и 1 нейтральным сахаром. Считается, что клиническая эффективность спирамицина ограничена средними величинами периода полувыведения ($T_{1/2}$) и пероральной биодоступности [39]. В отношении периода полувыведения необходимо отметить, что он в определённой степени компенсируется наличием у спирамицина ряда дополнительных ФД эффектов, помимо антибактериального действия, речь о которых пойдет ниже (например, ПАЭ, противовоспалительный и иммуномодулирующий). Биодоступность спирамицина, эритромицина и азитромицина составляет около 40% при пероральном приёме (табл. 1). На биодоступность препаратов влияют проницаемость мембраны, растворимость и скорость растворения препарата; причем последние два фактора являются основными. Спирамицин оценивается как вещество с низкой растворимостью и медленной скоростью растворения в воде, среди

методов повышения его растворимости можно отметить синтез в микронизированной форме [40]. Тем не менее, современные данные свидетельствуют о том, что поведение спирамицина при растворении является более сложным, чем это считалось ранее. Исторически сложилось так, что низкомолекулярные препараты разрабатывались с учётом правила пяти (Lipinski С.А. (Ro5) [41]). Согласно Ro5, пероральная абсорбция препарата выше, если его молекулярная масса ≤ 500 Да, число доноров водородных связей ≤ 5 , акцепторов ≤ 10 и расчётная липофильность (сLogP) ≤ 5 . Существуют гипотезы, предполагающие, что молекулы препаратов, выходящих за пределы Ro5, имеют определённую гибкость, позволяющую им скрывать полярные фрагменты при прохождении через клеточную мембрану и снова их раскрывать при попадании в водную среду [42]. Такие вещества называют молекулярными хамелеонами [43–45], они обнаруживают удовлетворительную растворимость, способность преодолевать клеточные барьеры и формировать в итоге удовлетворительные показатели абсорбции. Среди макролидов рокситромицин и спирамицин обозначают как «полные молекулярные хамелеоны» [43, 45]. Эффект «хамелеона» важен как с точки зрения анализа ФК (абсорбции и формирования биодоступности), так с точки зрения ФД, так как делает возможным взаимодействие молекул препарата с труднодоступными мишенями (например, плоскими, не имеющими выраженных стереохимических конфигураций).

Еще один фактор, влияющий на биодоступность макролидов, – насыщение кишечного эффлюкса при назначении препаратов в высоких дозах [46, 47]. Макролиды – субстраты для ряда белков-транспортёров включая, прежде всего, Р-гликопротеин (Pgp), среди них азитромицин, рокситромицин и эритромицин проявляют достаточно выраженные свойства ингибиторов Р-гликопротеина (Pgp). Несмотря на сравнительно низкую проницаемость мембран для макролидов в апикально-базолатеральном направлении, в обратном базолатерально-апикальном они перемещаются значительно более активно. При насыщении белков-транспортёров (Pgp) большим числом молекул азитромицина, рокситромицина и эритромицина с ростом пероральной биодоступности [47], может наблюдаться повышение риска токсических реакций указанных макролидов при их использовании в высоких дозах. Спирамицин то же является субстратом Pgp, но не имеет свойств ингибитора или индуктора, в связи с чем величина его биодоступности является стабильной, что обеспечивает стабильный терапевтический ответ.

Доза спирамицина стандартно рассчитывается в международных единицах (МЕ), что связано с природным происхождением препарата – 1 мг спирамицина соответствует 3 000 МЕ.

Все макролиды, включая спирамицин, обладают

высоким значением объёма распределения. В крови макролиды преимущественно связываются с альфа-1-кислым гликопротеином, большинство – в значительной степени (табл. 1), может сопровождаться изменением величины фармакологически активной фракции вследствие лекарственных взаимодействий или изменений концентрации белков плазмы. Альфа-1-кислый гликопротеин является одним из белков острой фазы, его содержание возрастает на фоне воспаления, в особенности при септицемии, сепсисе, осложнённых хирургических вмешательствах, злокачественных новообразованиях. Тяжёлое течение инфекций – основной фактор значимого роста концентраций данного белка, его повышенное содержание может приводить к уменьшению фармакологически активной фракции тех макролидов, которые обладают значимой степенью связывания (см. табл. 1), а значит и снижению их терапевтической эффективности.

Спирамицин характеризуется минимальным связыванием с белками плазмы вне зависимости от принятой дозы. Это отличает его от азитромицина, для которого величина связывания зависит от концентрации: при уровне, равном 0,02 мкг/мл, она составляет 51%, а при повышении в 100 раз снижается до 7% [48, 49]. С учетом того, что фармакологически активная (не связанная с белками плазмы) фракция спирамицина составляет 75%, он проникает в высоких концентрациях в органы и ткани, что предполагает его неизменную эффективность при состояниях, сопровождающихся выраженными нарушениями содержания белков плазмы.

Для макролидов характерно накопление в лёгочной жидкости и в фагоцитах (благодаря способности формировать высокие концентрации в лизосомах). В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что через 3 ч после однократного перорального приема 3 г (9 000 000 МЕ) спирамицина концентрация в сыворотке достигала 2,8 мг/л [50], после внутривенного введения 500 мг (1 500 000 млн МЕ) в течение одного часа – 3,10 мг/л [51]. Сравнивая максимальные концентрации макролидов в крови, можно отметить, что величина, формируемая при пероральном приеме спирамицина, превосходит таковую большинства макролидов (см. табл. 1). Исследования продемонстрировали, что достигаемая при приеме спирамицина концентрация в плазме крови превышает МПК для большинства чувствительных возбудителей [52–55].

В отношении распределения спирамицина по другим жидкостям и тканям можно отметить следующее. Содержание спирамицина в слюне в 1,3–4,8 раза превышает таковое в сыворотке [56, 57]. Максимально высокие концентрации спирамицина формируются в тканях дыхательных путей: в лёгочной

ткани – 30–45 мг/кг, в слизистой оболочке бронхов – 6,5–36 мг/кг, в бронхиальном секрете и мокроте – от 1,5 до 7,3 мг/л, в слизистой оболочке синусов – от 8 до 13 мг/кг в тканях миндалин и аденоидов – от 15 до 29,5 мг/кг (режим многократных доз) [50]. Также можно отметить, что для спирамицина характерно замедленное высвобождение из внутриклеточного пространства [58].

Важная особенность таких макролидов, как кларитромицин и эритромицин, – достаточно высокий потенциал межлекарственных взаимодействий. Объяснением является их способность ингибировать изофермент CYP3A4 [59, 60], а также образование метаболитов со свойствами ингибиторов цитохромов (ангидроэритромицина [61], 14(R)-гидроксикларитромицина и N-десметилкларитромицина [62]). Выгодное отличие спирамицина – неспособность к значимым метаболическим превращениям и отсутствие ингибирующего, либо индуцирующего воздействия на ферменты, принимающие участие в биотрансформации ксенобиотиков. Благодаря этому риск лекарственных взаимодействий спирамицина минимален, что ограничивает факторы, способствующие терапевтическим неудачам на фоне его приема.

Выведение всех макролидов осуществляется преимущественно с желчью. В процессе принимают участие белки-транспортёры, включая Pgp. Для макролидов характерно связывание с различными желчными кислотами, которое наиболее выражено в случае азитромицина и кларитромицина, проявляющими максимальное сродство к холатным и дезоксихолатным мицеллам [63].

С клинической точки зрения снижение связывания макролидов с желчными кислотами (наблюдающееся у представителей с меньшей липофильностью) приводит к снижению скорости их выведения и увеличению периода полувыведения, соответственно, время экспозиции увеличивается. Наоборот, использование более липофильных макролидов, характеризующихся лучшим связыванием с желчными кислотами, сопровождается более быстрым их удалением из организма [63, 64]. Параметры липофильности спирамицина позволяют отнести его к умеренно липофильным препаратам, для которых не характерно ускоренное выведение из организма. Дополнительным фактором стабильного выведения спирамицина из организма является отсутствие его индуцирующего, либо ингибирующего влияния на Pgp, что выгодно отличает его от ряда других макролидов (см. табл. 1) [65, 66].

Фармакодинамика

Макролиды – ингибиторы синтеза бактериальных белков, взаимодействующие с 50S субъединицей 70S рибосомы. Для реализации действия необходимо связывание молекул макролида с областями туннеля

выхода формирующегося пептида из бактериальной рибосомы (NPET), располагающимися вблизи пептидилтрансферазного центра. Традиционная гипотеза, объясняющая механизм действия макролидов, состоит в остановке процесса трансляции путем закрытия NPET [72]. Исследования, выявившие отсутствие полной остановки белкового синтеза у некоторых возбудителей, исследования, посвящённые структурным особенностям макролидов, а также особенностям генома бактерий и изменению синтеза бактериальных белков при длительном воздействии АБП, позволяют говорить о второй теории, освещающей детали механизма действия макроциклических АБП [73, 74]. Она состоит в том, что макролиды могут выступать в роли контекст-специфических ингибиторов образования пептидных связей, при этом, как особенности строения молекул АБП, так и особенности синтезируемых бактериями белков определяют границы и степень остановки белкового синтеза [72, 74].

Строение молекул макролида определяет во многом и тип антибактериального действия – будет ли оно бактериостатическим или бактерицидным [72, 75]. Макролиды только с бактериостатическим действием и макролиды, способные также к бактерицидному эффекту, отличаются между собой, прежде всего, по таким параметрам, как кинетика связывания и диссоциации с рибосомой, а не просто степень сродства [76]. Представители с бактерицидным действием демонстрируют выраженное замедление скорости диссоциации от рибосомы, что связано с присутствием в их молекулах удлинённой боковой цепи. Чем дольше макролид связан с рибосомой, тем на более длительное время останавливается трансляция белка патогена, в итоге в бактериальной клетке могут полностью истощиться факторы, критически необходимые для возобновления экспрессии генов, и клетка гибнет [76]. Если молекула макролида быстро диссоциирует с рибосомой, то проявляется преимущественно бактериостатическое действие. Спирамицин, связывая три домена пептидилтрансферазного центра на рибосоме прокариота, обеспечивает длительную остановку трансляции, что обуславливает наличие у него бактерицидного эффекта [25, 26].

Сравнение выраженности бактерицидного эффекта различных макролидов (эритромицина, азитромицина, кларитромицина, диритромицина, рокситромицина и спирамицина) по отношению к 10 штаммам пневмококков с различными уровнями восприимчивости к пенициллину было осуществлено в работе Fursted K. и соавт. (1997) [32]. В результате был установлен бактерицидный эффект (снижение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на миллилитр $\geq 3 \log_{10}$ после 4 ч воздействия концентрации, в 10 раз превышающей МПК) у всех препаратов за исключением азитромицина.

Сравнительный анализ выраженности данного эффекта обнаружил, что спирамицин и кларитромицин имели значительно более высокие показатели уничтожения бактерий через 1 час после воздействия в сравнении с азитромицином, диритромицином и эритромицином. Среди всех макролидов после 4 часов воздействия спирамицин продемонстрировал наиболее выраженный бактерицидный эффект, сравнимый с пенициллином G, в то время как азитромицин показал минимальную бактерицидную активность. Скорость развития бактерицидного эффекта макролидов не зависела от чувствительности возбудителя к пенициллину [32].

Структурные особенности спирамицина (наличие дисахарида, состоящего из микаминозы и микарозы в положении атома углерода C5) обеспечивают выраженное связывание с пептидил-трансферазным центром в области NPET. С молекулярной точки зрения особенности макроциклического кольца спирамицина позволяют ему глубже проникать в туннель выхода белка и формировать более прочные связи при взаимодействии с рибосомой, что может свидетельствовать о его повышенной активности против резистентных штаммов бактерий и способности противодействовать формированию АБР в целом [25, 26]. Данный факт выгодно отличает спирамицин от 14-членных макролидов, использование которых способно запускать гены АБР по отношению не только к макролидам, но и к линкозамидам и стрептограминам (например, ERM) [26, 77]. Подтверждением указанного тезиса является тот факт, что 16-членные макролиды обнаруживают клинически значимую активность против штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных к эритромицину [26].

Для спирамицина характерно как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Последнее характерно при использовании АБР в дозировке, содержащей 3 000 000 МЕ в одной таблетке. Такая форма представлена препаратом «Дорамитцин ВМ».

Анализируя антибактериальную активность спирамицина, необходимо остановиться на его способности оказывать ПАЭ. Имея высокое сродство к тканям, спирамицин медленно высвобождается из клетки и обеспечивает как прямое антибактериальное действие, так и косвенное, путем реализации ПАЭ [78, 79]. В исследованиях штаммов *Staphylococcus aureus* было обнаружено, что ПАЭ спирамицина имеет большую выраженность и продолжительность в сравнении с эритромицином [78]. Величина ПАЭ спирамицина в отношении мутантных штаммов *E. coli* (штаммы ΔacrAB с наличием эффлюксной помпы) обнаружила значение, равное $1,7 \pm 0,26$ ч, что превышало показатели, полученные для эритромицина ($0,2 \pm 0,1$ ч.) и азитромицина ($1,3 \pm 0,28$ ч) [80]. В отношении *Streptococcus pneumoniae* средняя продолжительность ПАЭ для макролидов

значительно выше. Максимальное значение было установлено для спирамицина (3,88 ч), меньшие – для кларитромицина (3,60 ч), эритромицина (3,50 ч), рокситромицина (3,13 ч) и азитромицин (2,83 ч) [32].

Спектр антимикробной активности макролидов включает преимущественно грамположительных возбудителей и лишь некоторых грамотрицательных. Спирамицин продемонстрировал высокую активность против *Staphylococcus aureus* [30, 71], коагулаза-отрицательных стафилококков [30], β-гемолитических стрептококков [30], пневмококков [80, 81], *Haemophilus influenzae* [30, 71], некоторых патогенных видов *Neisseria* [30, 71, 82], *Bordetella* [30, 82], *Corynebacterium* [30], *E. Coli* [83], риккетсий [30], легионелл [30, 71], хламидий [30, 82, 84], микоплазм [30, 71, 82, 84], токсоплазм (*Toxoplasma gondii*) [82, 84, 85], некоторых видов *Cryptosporidium* [84] и моракселл [71].

Среди грамотрицательных микроорганизмов, чувствительных к спирамицину, основными являются внутриклеточные возбудители. Тем более интересны результаты исследований, изучивших действие спирамицина на возбудителей, входящих в группу особо опасных микроорганизмов для человека, ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*). В работе Calcagnile M. и соавт. (2022) были продемонстрированы результаты действия спирамицина на синегнойную палочку, *Pseudomonas aeruginosa*, обладающую природной резистентностью как к данному АБР, так и к любым другим макролидам. Они обнаружили снижение вирулентных свойств указанного возбудителя, в частности уменьшение образования пиоцианина, пиовердина и рамнолипидов [86]. Исследования в этом направлении были развиты авторами далее, в более поздней работе они подтвердили способность спирамицина подавлять экспрессию детерминант вирулентности у *P. aeruginosa*: в его присутствии продукция пиовердина и пиоцианина были значительно снижены, концентрации, вызывавшие снижение, составили 15,6 и 7,8 мкг/мл соответственно. Спирамицин также обнаружил важное действие, касающееся угнетения образования биопленки (практически в два раза при концентрации спирамицина 30 мкг/мл и более), снижения роевой подвижности бактерий и продукции рамнолипидов. Обработка *P. aeruginosa* спирамицином (в концентрации от 60 до 180 мкг/мл) приводила к сенсбилизации бактериальной клетки повреждающим действием пероксида водорода. Результаты были получены как *in vitro*, так и *in vivo*, последние обнаружили снижение уровня смертности приблизительно на 50% при введении спирамицина на фоне заражения *P. aeruginosa* (модель с использованием *Galleria mellonella*), а также наличие иммуномодулирующей активности данного макролида [87].

Анализируя ФД спирамицина, необходимо вспомнить о таком понятии, как «парадокс спирамицина», использованном впервые в 1988 году [88]. Парадокс состоял в том, что антибактериальный эффект данного АБП уступал таковому у эритромицина *in vitro*, но превосходил его в исследованиях *in vivo*. Объяснением является сложный механизм действия спирамицина, который включает как прямое антибактериальное действие на клетки бактерий (и, как было установлено, на некоторых других возбудителей), так и влияние на клетки организма хозяина, изучение которого позволило выявить плейотропные эффекты рассматриваемого макролида.

Дополнительные фармакодинамические эффекты спирамицина

Противовирусная активность

Макролиды – группа препаратов, обнаруживших способность не только к антибактериальному, но и к противовирусному действию [89]. В основе этого действия лежит, рассмотренный выше эффект «хамелеона» макролидов. Именно макроциклические соединения-хамелеоны проявляют уникальную способность взаимодействовать с труднодоступными мишенями, которые как раз характерны для вирусов [43–45].

В ряду макролидов противовирусная активность была отмечена у ряда представителей, включая спирамицин. Ранние исследования обнаружили действие кларитромицина против вируса гриппа H1N1, но проведенное в 2014 году сравнительное исследование различных макролидов (джозамицина, спирамицина, эритромицина, кларитромицина) продемонстрировало, что он обладал наименьшей активностью, измеренной *in vivo* и оцененной по степени выживания лабораторных животных и динамики их веса после инфицирования летальной дозой H1N1. Наиболее эффективными были признаны 16-членные макролиды джозамицин и спирамицин [90].

Использование макролидов продемонстрировало определённые перспективы в лечении энтеровирусного везикулярного стоматита (возбудители энтеровирус А71 (EV-A71) и вирус Коксаки А16 (CV-A16)). В работе Zeng S. и соавт. (2019) были показаны результаты сравнительного исследования действия 8 макролидов (эритромицина, кларитромицина, диритромицина, рокситромицина, азитромицина, мидекамицина, джозамицина и спирамицина) на EV-A71 и CV-A16 *in vitro*, обнаружившие наличие противовирусной активности у спирамицина и азитромицина. Спирамицин наиболее выраженно снижал уровни РНК и белка EV-A71 путём вероятного нарушения репликации вирусной РНК. Среднеингибиторная концентрация (IC_{50})

спирамицина против EV-A71 и CV-A16 составила 15 и 75 мкМ соответственно. Значения для азитромицина составили 26 и 50 мкМ соответственно. Авторы отметили, что ингибирование репликации вируса под действием спирамицина и азитромицина не сопровождалось цитотоксическими реакциями, оба препарата проявили противовирусную активность, более выраженную против EV-A71 и менее для CV-A16. В отношении EV-A71 спирамицин оказался более сильным ингибитором репликации, чем азитромицин [91].

Действие на клетки и ткани организма человека

Способность спирамицина оказывать не только антибактериальное действие, но и влиять на клетки организма хозяина, вызывая комплексное улучшение их функции, было показано в ряде исследований, включавших пациентов с инфекциями различной этиологии. В частности, это касается такого типичного для спирамицина показания, как токсоплазмоз, где данный АБП способствует улучшению состояния тканей внутренних органов. В основе феномена может лежать улучшение показателей регенерации тканей в присутствии спирамицина, что было показано для клеток печени, селезёнки и головного мозга [92]. Обычный спирамицин через гематоэнцефалический барьер проходит плохо, но его модифицированная форма, созданная на основе наночастиц хитозана, обеспечивает эффективное преодоление гистогематических барьеров с формированием достаточных концентраций в ткани мозга [93]. Наночастицы, нагруженные спирамицином, показали максимальную эффективность при лечении острого токсоплазмоза, в том числе протекающего с поражением центральной нервной системы [94], клинические данные указывают на заметное снижение количества мозговых кист (на 88,7%) и улучшение состояния тканей мозга у пациентов с хроническим токсоплазмозом [95]. Также комплексное улучшение состояния органов и тканей наблюдалось при применении комбинации пробиотиков (*Lactobacilli acidophilus*) и спирамицина у пациентов с токсоплазмозом на фоне сахарного диабета [96].

Потенциал спирамицина в терапии ожирения

Для спирамицина была продемонстрирована способность подавлять адипогенез и уменьшать выраженность ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров. В основе снижения веса лежит спирамицин-индуцируемое подавление дифференциации преадипоцитов на фоне ослабления внутриклеточного накопления липидов. Спирамицин проявил себя как ингибитор экспрессии основных регуляторов адипоцитов (PPAR γ , C/EBP α и SREBP1c) и их целевых генов (FAS, aP2 и GLUT4),

а также в роли активатора фосфорилирования аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы, АМРК, в клетках линии 3T3-L1 во время их ранней дифференциации. В моделях *in vivo* спирамицин приводил к существенному снижению веса за счет уменьшения массы жировой ткани, а также способствовал минимизации накопления липидов в гепатоцитах. В печени было обнаружено уменьшение выраженности явлений стеатогепатоза на фоне применения спирамицина [97]. Обнаруженная у спирамицина способность противодействовать адипогенезу отличает его от прочих макролидов, для которых (прежде всего, для азитромицина) проведённые исследования, наоборот, выявили определённую взаимосвязь с развитием ожирения. Было установлено, что как в США, так и в Европе потребление макролидов на уровне популяции имело положительную связь с последующим детским ожирением, сохранявшуюся независимо от периода между применением АБП и формированием избыточной массы тела [98]. Ещё одно масштабное исследование проанализировало взаимосвязь между потреблением наиболее распространённых макролидов и развитием ожирения у взрослых, выявив наличие у данной группы АБП способности индуцировать процессы, приводящие к увеличению массы тела [99].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты спирамицина

Макролиды обладают достаточно выраженными иммуномодулирующими свойствами, которые имеют потенциал в коррекции нарушения иммунной регуляции даже у пациентов, находящихся в критическом состоянии, но при этом они не угнетают эндогенные антимикробные защитные механизмы [100]. Противовоспалительный потенциал макролидов был продемонстрирован при моделировании септических процессов и повреждении тканей различной локализации, вызванных инфекционным процессом [101].

В основе противовоспалительного и иммуномодулирующего действия спирамицина лежит воздействие на несколько видов клеток, прежде всего, на макрофаги. Опубликованы результаты исследования, в котором оценивался противовоспалительный потенциал топического применения спирамицина у человека (нанесение на кожу). Они обнаружили способность данного АБП снижать секрецию макрофагами интерлейкинов, ИЛ (ИЛ-6 и ИЛ-1 β), уменьшать синтез NO, влияя на экспрессию индуцируемой формы синтазы оксида азота (iNOS) путём ингибирования сигнальных путей ядерного фактора κ B (NF- κ B) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [102]. В целом, было отмечено эффективное ослабление активации макрофагов в присутствии спирамицина

и его значимый потенциал применения в качестве топического противовоспалительного средства [102].

Ещё одно исследование действия топического спирамицина (нанесение на слизистую оболочку носа) обнаружило его эффекты в отношении фибробластов. Анализ строения клеток, подвергшихся воздействию АБП, обнаружил отсутствие повреждений цитоскелета и ядер, сохранение веретенообразной формы. Спирямицин повышал жизнеспособность фибробластов и не оказывал на них повреждающего воздействия при кратковременном применении в течение 24 и 48 ч, но снижал жизнеспособность в дозах 50 и 100 мкМ при длительном применении в течение 72 ч. В итоге авторы рекомендовали использовать спирамицин в форме для местного применения при проведении процедур септоринопластики [57].

Было показано, что под действием макролидов возможно изменение дифференцировки и созревания мононуклеарных фагоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток и фибробластов [103]. Так обнаружено ингибирование активации воспалительных макрофагов фенотипа M1 и усиление образования макрофагов фенотипа M2, способствующих остановке воспалительных процессов и последующему заживлению [104].

Макролиды также выступают в роли ингибиторов экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах и эндотелиальных клетках. Этот эффект приводит к невозможности прилипания лейкоцитов к эндотелию в самом начале процесса диапедеза (перехода клеток из крови в ткани через сосудистую стенку, что типично для воспаления) [105]. Макролиды продемонстрировали способность индуцировать фагоцитоз и усиливать образование определённых линий макрофагов, при этом как в отношении макрофагов, так и в отношении нейтрофилов АБП данной группы продемонстрировали способность подавлять так называемый «окислительный взрыв» [100].

Интересны результаты применения спирамицина *Staphylococcus aureus* и различных видов стрептококков (*S. pyogenes*, *S. mutans*, *S. sanguis* и *S. faecalis*) с последующей оценкой степени их адгезии к буккальным клеткам и эффективности фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами. Предварительная обработка кокков серийными двукратными разведениями спирамицина (от 1/2 до 1/1024 МПК) привела к увеличению диаметра бактериальных клеток и снижению их адгезии к буккальным клеткам. Воздействие на стрептококки спирамицина привело к увеличению фагоцитарной способности полиморфноядерных лейкоцитов, при этом эффект наблюдался как при использовании терапевтической концентрацией (2 мг/л), так и при применении 1/4 МПК [53].

Ещё один аспект действия макролидов – их влияние на секрецию слизи в дыхательных путях. В

основе лежит ингибирование цитокиновой индукции экспрессии гена муцина 5AC (MUC5AC) [106, 107].

Помимо противовоспалительного и иммуномодулирующего действия для макролидов важен такой эффект, как замедление процессов старения. Стареющие клетки могут продуцировать и секретировать провоспалительные цитокины, они называются «секреторный фенотип, связанный со старением (SASP)». SASP является одним из основных факторов хронического воспаления и повреждения тканей [108] и обладает тесной связью с инфламмосомами.

Опубликованы работы, продемонстрировавшие сенолитическую активность ряда макролидов (способность тормозить процессы старения в организме), проявляющуюся в виде гибели фибробластов легких, повреждённых процессами старения, на фоне отсутствия влияния на здоровые обычные фибробласты [109]. Особенности влияния спирамицина на ряд провоспалительных цитокинов и клеточные сигнальные пути позволил выделить его как препарат с потенциалом противоопухолевого действия. Этот потенциал был обнаружен, в частности, в экспериментах с клеточной линией MCF-7, представляющей линию клеток рака молочной железы человека с рецепторами эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов [110]. Механизм, лежащий в основе благотворного воздействия, включал способность к связыванию топоизомеразы II и ингибированию образования комплекса между этим ферментом и ДНК. Антипролиферативные свойства спирамицина проявлялись на фоне достаточно низкой его концентрации (IC_{50} 0,67±0,43 мкМ), очень близкой к концентрации стандартного противоопухолевого препарата из группы АБП, доксорубина. Сравнение противоопухолевого потенциала спирамицина, рокситромицина, кларитромицина и азитромицина, выполненное на клеточной линии MCF-7, обнаружило однозначное превосходство спирамицина [110].

Совокупность ФД эффектов спирамицина, дополняющих его антибактериальное действие, представлена на рисунке 1.

Клиническая эффективность спирамицина

Высокая внутриклеточная концентрация спирамицина, формируемая в клетках различных органов и тканей, наряду с его антимикробным спектром лежат в основе возможности достаточно широкого использования данного АБП в терапии внебольничных инфекций.

Одним из наиболее актуальных вопросов применения спирамицина является использование у пациентов с внебольничными бактериальными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Клинические исследования свидетельствуют об эффективности применения данного макролида у пациентов с фарингитом и тонзиллитом, что связано, в частности, с его высокими концентрациями в тканях

миндалин и глоточных тканях, высоким содержанием в слюне [56]. Сравнение эффективности спирамицина (3 000 000 МЕ (1 г) 2 р/сут, $n=49$) и амоксициллина (капсулы 500 мг 3 р/сут, $n=50$) в терапии пациентов с острыми внебольничными инфекциями верхних дыхательных путей обнаружило сопоставимые результаты (успех антибиотикотерапии в 89% в группе спирамицина и в 83,3% в группе амоксициллина) [111].

У пациентов с инфекциями нижних отделов дыхательных путей эффективность спирамицина демонстрируют результаты открытого многоцентрового исследования (Бразилия и Колумбия, $n=125$, пациенты с рентгенологически подтверждённым диагнозом пневмонии, острого бронхита или обострения хронического бронхита). Кларитромицин был назначен в дозе 500 мг каждые 12 ч, спирамицин – в дозе 3 000 000 МЕ (1 г) каждые 12 ч курсами по 5–10 дней. Показатели клинической эффективности препаратов не обнаружили достоверных отличий, равно как и показатели безопасности ($p=0,768$ и $0,236$ соответственно) [112]. Аналогично сравнимую эффективность спирамицина и кларитромицина продемонстрировало еще одно открытое рандомизированное многоцентровое исследование ($n=55$, пациенты с пневмонией и/или бронхитом). Успех антибиотикотерапии был отмечен у 96,15% пациентов в группе спирамицина и у 96,43% в группе кларитромицина. Побочные эффекты несколько реже регистрировались в группе спирамицина (7,69 против 10,71% для кларитромицина) [113].

Использование спирамицина (1 500 000 МЕ 3 р/сут) у 30 пациентов (взрослые в возрасте 16–65 лет) с внебольничной пневмонией обнаружило высокую клиническую эффективность – приблизительно у половины пациентов на 3-й день после старта АБП была отмечена положительная клиническая динамика. На момент окончания курса антибиотикотерапии клиническая эффективность составила 90,0%. НР наблюдались у 20,0% [114]. 100% эффективность спирамицина у пациентов с пневмонией была продемонстрирована еще в одном отечественном исследовании ($n=30$, среднетяжёлое течение, средний возраст 35±12 лет) [115].

В амбулаторной практике также была обнаружена высокая эффективность спирамицина (доза 3 000 000 МЕ, длительность приема – до 14 дней, $n=21$). Эффективность лечения составила 95,2%, побочных эффектов зарегистрировано не было [116]. Сравнение эффективности перорального спирамицина и ампициллина в ведении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, миндалин и среднего уха обнаружило ряд преимуществ макролида. Исследование обнаружило выраженную положительную динамику: быстрое уменьшение лихорадки, боли в горле при глотании и симптомов интоксикации [117].

Таблица 1 – Сравнительные фармакокинетические параметры макролидов

Макролид	Биодоступность, %	C_{max} , мг/л	Объём распределения	Связывание с белками плазмы	$T_{1/2}$	Клиренс	Метаболизм	Выведение	Влияние на белки-транспортеры	Источник
Эритромицин	18–45%	1,5±0,6	2,34±1,76 л/кг	80–90%	2,4–3,1 ч	Здоровые лица: 0,53±0,13 л/ч/кг; При наличии цирроза: увеличен в 3 раза и более	Субстрат и ингибитор СУРЗА4	95% – с желчью и 5% – с мочой	Ингибитор Pgp	[59–61, 65, 66]
Рокситромицин	50–60%	2,3±0,39	0,43–0,44 л/кг	96%	12 ч	Снижен у пожилых	Практически не метаболизируется Слабый ингибитор СУРЗА4	53% – с калом; 10% – мочой	Ингибитор Pgp	[67,68]
Кларитромицин	50%	2,1±0,7	3–4 л/кг	70%	3–4 ч	29,2–58,1 л/ч	Субстрат для СУРЗА4 Ингибитор СУРЗА4	70–80% – с желчью; 20–30% – с мочой	Слабый ингибитор Pgp	[59, 60, 63, 65]
Азитромицин	37%	0,43±0,2	31,1 л/кг	51% – при концентрации 0,02 мкг/мл в плазме; 7% – при концентрации 2 мкг/мл в плазме	68 ч	Здоровые лица: 630 мл/мин	Минимальный метаболизм Нет влияния на цитохромы	94% – с желчью, 6% – с мочой	Ингибитор Pgp	[47–49, 63, 65, 66, 69]
Джозамицин	51%	1,64±0,67 мг/мл (внутривенно); От 0,05 до 0,71 мг/мл (внутрь)	300 л	15%	1–2 ч	4,71 л/кг/ч	Субстрат для ряда цитохромов в печени. Вероятный ингибитор ряда изоферментов СУР450	75–80% – с желчью и 15–20% с мочой	Нет выраженного влияния на Pgp	[68, 70]
Спирамицин	30–39%	2,8 мг/мл (внутрь); 3,1 мг/мл (внутривенно)	300 л (около 5 л/кг)	10–25%	В среднем: 6,2–7,7 ч В/в: молодые люди (от 18 до 32 лет): от 4,5 до 6,2 часов; пожилые (от 73 до 85 лет): от 9,8 до 13,5 часов. Перорально: 5,5–8,0 часов	1,42 л/мин (почечный клиренс – 144 мл/мин, внепочечный клиренс – 887 мл/мин)	Минимальный метаболизм Нет влияния на цитохромы	Более 80% – с желчью; До 14% – с мочой	Нет выраженного влияния на Pgp	[51, 71]

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

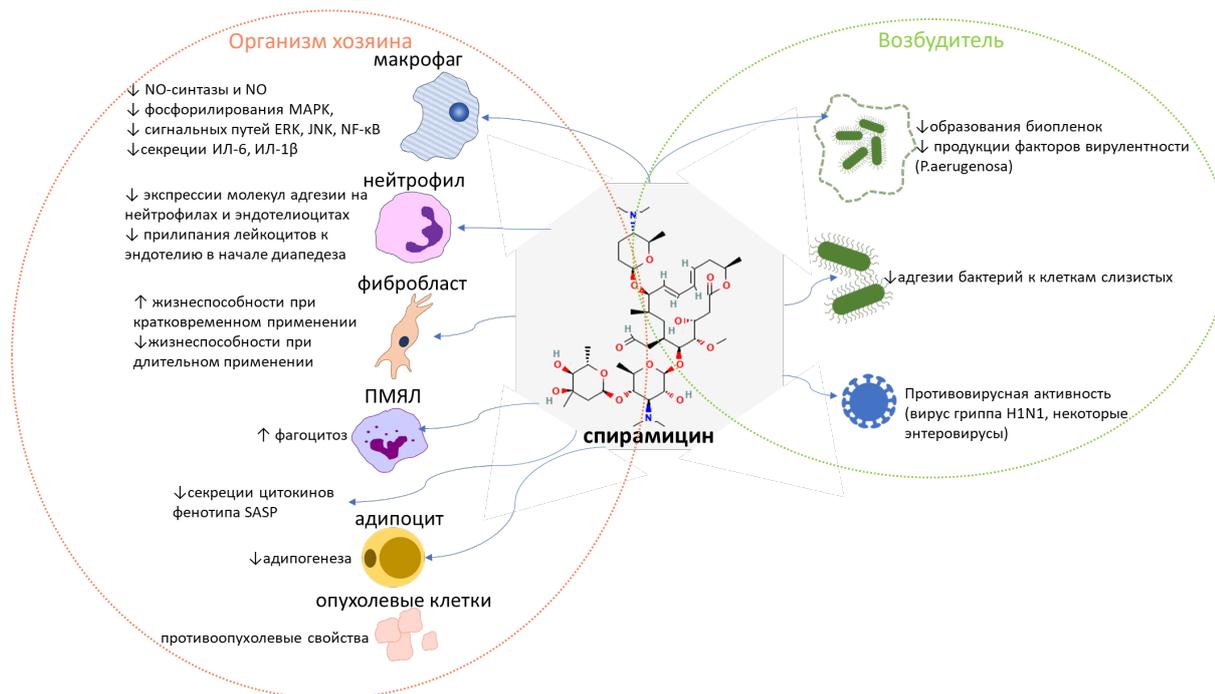


Рисунок 1 – Фармакодинамические эффекты, лежащие в основе плейотропного действия спирамицина

Примечание: MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK – внеклеточная сигнальная регулируемая киназа; JNK – Jun N-концевые киназа; NF-κB – ядерный фактор κB; ИЛ – интерлейкин; ПМЯЛ – полиморфоядерные лейкоциты.

Приведённые выше исследования были преимущественно опубликованы в XX веке, что привлекает повышенный интерес к современным данным, которые могли бы проиллюстрировать активность спирамицина в отношении штаммов стрептококков, циркулирующих в настоящее время. В 2024 году Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Россия) осуществила тестирование *in vitro* активности субстанции спирамицина производителя World Medicine, Турция (350 штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей из шестнадцати городов РФ). Результаты продемонстрировали чувствительность 70,5% штаммов *S. pneumoniae* и 94,7% штаммов *S. pyogenes* к спирамицину. Среди стрептококков, устойчивых к 14- и/или 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину) 25–36% штаммов *S. pneumoniae* и 69,6–97,3% изолятов *S. pyogenes* обнаружили чувствительность к спирамицину¹.

Близким анатомическим отделом по отношению к верхним дыхательным путям является ротовая полость. Высокое содержание спирамицина в слюне, деснах и костях делает его перспективным

¹ Изучена *in vitro* активность макролидов в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* // Фармацевтический вестник. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/izuchena-in-vitro-aktivnost-makrolidov-v-otnoshenii-S-pneumoniae-i-S-pyogenes.html>

препаратом для применения в стоматологической практике, что было подтверждено рядом исследований [118–120].

Helicobacter pylori, основной этиологический фактор язвенной болезни желудка, является возбудителем с быстро растущим уровнем АБР. Традиционно использующимся в эрадикации *H. pylori* макролидом является кларитромицин, при этом рост резистентности возбудителя в отношении данного АБП является драматическим [121–123]. Спирамицин не имеет истории применения в качестве традиционного компонента эрадикационных схем несмотря на то, что в 90-е годы XX века было опубликовано несколько работ, указывавших на его эффективность в эрадикации *H. pylori*, сравнимую с тетрациклином [124], окситетрациклином [125] и амоксициллином [126]. Современная оценка эффективности и безопасности спирамицина при использовании в составе тройной терапии первой линии эрадикации *H. pylori* была осуществлена в исследовании, включавшем 122 пациента с подтверждённым инфицированием *H. pylori* и отсутствием эрадикационной терапии в анамнезе (70 человек – исследуемая группа, получали пантопразол 40 мг 2 р/сут, спирамицин 1 500 000 МЕ и метронидазол 250 мг 3 р/сут в течение 10 дней; 52 человека – контрольная группа, получали пантопразол, кларитромицин и амоксициллин в течение 14 дней). Через месяц после завершения терапии оценивался статус *H. pylori*.

В исследуемой группе эрадикация была отмечена у 74,3%, в контрольной – у 86,58%. При этом достоверных отличий между группами обнаружено не было ($p=0,097$). Побочные эффекты наблюдались у 54,5% в исследуемой группе и у 45,5% в контроле (тошнота, боли в животе и диарея), статистически значимые отличия отсутствовали между группами ($p=0,266$). Авторы сделали вывод о сравнимой эффективности макролидов на фоне удовлетворительного профиля безопасности, что предполагает потенциал спирамицина в эрадикации *H. pylori* в условиях возрастающей резистентности к кларитромицину [127].

Высокая активность спирамицина против внутриклеточных возбудителей включает хламидий. Риск распространения хламидиоза в мире и в популяции РФ обнаруживает тенденции роста [128]. Опубликованные исследования свидетельствуют об эффективности спирамицина при инфекциях дыхательных путей, вызванных *Chlamydia pneumoniae* [129], генитальных инфекциях, вызванных *C. trachomatis* [130]. Интересна публикация, описывающая применение спирамицина у пациента 30 лет с острым плевро-миокардитом, развившемся на фоне внебольничной пневмонии, вызванной *C. psittaci* (в результате профессионального контакта с птицами). Пациент получал внутривенно 1 г амоксициллина и 1 500 000 МЕ спирамицина 3 р/сут в сочетании с 0,5 мг колхицина 4 р/сут и 1 г ацетилсалициловой кислоты 3 р/сут. Положительная динамика была отмечена начиная с третьего дня приема АБП (отсутствие лихорадки и боли в груди), лабораторные анализы обнаружили нормализацию числа лейкоцитов и лимфоцитов крови, а также снижение С-реактивного белка до 23 мг/л на пятый день. Амоксициллин был отменен, спирамицин пациент продолжил принимать в течение 14 дней, никаких побочных эффектов зарегистрировано не было, дальнейшее наблюдение в течение 3-х месяцев обнаружило нормальные показатели ЭКГ, в течение 2-х лет нарушений со стороны сердца выявлено не было [131].

Выше мы перечислили заболевания, при которых применение спирамицина в настоящее время не является распространённым и большинство опубликованных исследований относится к XX веку. Иная ситуация наблюдается в отношении такого инфекционного заболевания, как токсоплазмоз. Спирамицин является основным препаратом для лечения токсоплазмоза у различных категорий пациентов [132–135], включая беременных женщин [136, 137]. Он не обладает тератогенным потенциалом и является безопасным для использования в первом триместре беременности, что выгодно отличает его от пириметамина и сульфадиазина, которые не должны применяться до второго триместра беременности из-за значимого отрицательного воздействия на плод [134].

По данным метаанализа 2015 г. спирамицин был признан препаратом с высокой эффективностью против инфекций, вызванных *T. gondii*. Значения объединённого отрицательного коэффициента конверсии (положительный тест до лечения, отрицательный тест после) для спирамицина, азитромицина и триметоприма-сульфаметоксазола составили 83,4% (95% доверительный интервал (ДИ): от 72,1 до 90,8%); 82,5% (95% ДИ: от 75,9 до 87,6%) и 85,5% (95% ДИ: от 71,3 до 93,3%). Анализ частоты вертикальной передачи возбудителя от матери ребенку после курса спирамицина у беременных с первичной инфекцией включал 11 публикаций ($n=3596$) и обнаружил минимальное значение, равное 9,9% (95% ДИ: от 5,9 до 16,2%). Оценка эффективности спирамицина при токсоплазмозном энцефалите основывалась на данных 14 публикаций ($n=727$), объединённый показатель излечения составил 49,4% (95% ДИ: от 37,9 до 60,9%) [138].

В 2021 году были опубликованы результаты еще одного метаанализа, посвящённого оценке эффективности применения спирамицина у беременных с последующим использованием пириметамина–сульфонамида–фолиновой кислоты или без него, по сравнению с отсутствием лечения. Оценка основывалась на данных о частоте передачи *T. gondii* от матери ребенку и частоте / тяжести последствий у детей. Метаанализ объединил 33 исследования (32 когортных и 1 поперечное исследование, количество матерей составило $n=15\ 406$, родившихся детей – $n=15\ 250$). Частота вертикальной передачи у пациенток, получавших монотерапию спирамицином, была значительно ниже – 17,6% (95% ДИ: от 9,9 до 26,8%) по сравнению с группой отсутствия терапии – 50,7% (95% ДИ: от 31,2 до 70%; $p < 0,001$), что свидетельствует об однозначной эффективности спирамицина [139]. Высокая эффективность в излечении беременных пациенток от токсоплазмоза и предотвращении вертикальной передачи была обнаружена для комбинации спирамицина с ко-тримоксазолом (данные ретроспективного исследования, включавшего 120 беременных и 123 новорождённых, период с 1992 по 2011 гг.) [140].

Анализ данных 685 беременных пациенток с токсоплазмозом, получавших лечение спирамицином в Германии (спирамицин является стандартом терапии в клинических рекомендациях страны), подтвердил эффективность его применения (с момента постановки диагноза до 16-й недели беременности с последующим назначением пириметамина, сульфадиазина и фолиновой кислоты в течение не менее 4-х недель) в сочетании со стандартизированной программой последующего наблюдения для снижения трансплацентарной передачи и бремени заболевания у новорожденного [141].

По данным российского проекта клинических

рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врождённого токсоплазмоза макролиды относятся к препаратам второй линии этиотропной терапии новорождённых, среди них препаратом выбора является спирамицин (первая линия – пириметамин+сульфадимезин в течение 4–6 недель)².

Режим дозирования спирамицина у беременных с токсоплазмозом по данным клинических рекомендаций 2023 г., Германия, следующий [135]: до 14+6 недель гестации – спирамицин (3,0 г или 9 000 000 МЕ/сут); от 15+0 недель гестации – в течение как минимум 4 недель комбинация пириметамина (50 мг в 1-й день и 25 мг со 2-го дня)+сульфадиазин (50 мг/кг/сут; 3 г/сут при массе тела до 80 кг; 4 г/сут при массе тела от 80 кг и более)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, прием фолиевой кислоты необходимо прекратить).

При непереносимости / невозможности использования сульфадиазина: 15+0 недель гестации: спирамицин (3,0 г или 9 000 000 МЕ/сут)+ко-тримоксазол (2×960 мг/день)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, приём фолиевой кислоты необходимо прекратить) или ко-тримоксазола (2×960 мг/сут)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, прием фолиевой кислоты необходимо прекратить) или пириметамин (50 мг/сут)+клиндамицин (3×600 мг/сут)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, прием фолиевой кислоты необходимо прекратить).

Подводя итоги рассмотренных результатов клинического применения спирамицина, можно отметить, что его применение в дозе 3 000 000 МЕ 2 р/сут обеспечивает эффект превосходящий, либо сопоставимый с таковым для других 14- или 15-членных макролидов и аминопенициллинов. Сравнивая приведённый в исследованиях режим дозирования спирамицина с режимом второго 16-членного макролида, джозамицина (1–2 г в сутки, разделённые на 2 или 3 приема) можно предполагать аналогичный результат, что основывается на данных анализа ФК и ФД характеристик препаратов.

Побочные эффекты

Макролиды имеют весьма высокий уровень безопасности и в целом хорошо переносятся пациентами различного возраста. Тем не менее, реальная клиническая практика обнаружила ряд характерных для данной группы НР, спектр которых зависит от конкретного макролида. Кохрановский обзор, включивший 183 исследования и почти четверть миллиона пациентов, получавших

макролиды ($n=252\ 886$) [142], обнаружил наибольший риск НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (отношение шансов, ОШ=2,16 [95% ДИ: от 1,56 до 3,00]). Среди НР со стороны ЖКТ лидировали боль в животе (ОШ=1,66 [95% ДИ: от 1,22 до 2,26]), диарея (ОШ=1,70 [95% ДИ: от 1,34 до 2,16]) и тошнота (ОШ=1,61 [95% ДИ: от 1,37 до 1,90]). Диарея, вызываемая макролидами, в большинстве случаев не является следствием нарушения микрофлоры кишечника, но связана с активацией мотилиновых рецепторов. Было обнаружено, что 14-членные макролиды эритромицин и олеандомицин имеют по отношению к ним выраженное сродство, сопоставимое, собственно, с самим мотилином, и проявляют свойства их агонистов, что приводит к выраженному стимулирующему воздействию на моторику кишечника [143]. Это отличает их от 16-членных макролидов, которые не вызывают подобной реакции вследствие своих структурных особенностей, не позволяющих им осуществлять связывание с указанным типом рецепторов. Таким образом, можно отметить связь между структурой и функцией макролидных АБП и их побочных эффектов со стороны ЖКТ [64, 144].

Нарушения вкуса – еще один типичный побочный эффект макролидов, в сравнении с плацебо ОШ возникновения данной НР составило 4,95 (95% ДИ: от 1,64 до 14,93) [142]. Данные основаны на результатах применения наиболее распространённых представителей группы (азитромицин, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин).

Нарушения слуха являются редкой НР, возникающей у некоторых пациентов, принимающих макролиды. По данным Кохрановского обзора у пациентов, принимавших наиболее распространённые АБП данной группы, потеря слуха наблюдалась несколько чаще (ОШ=1,30, 95% ДИ: от 1,00 до 1,70) в сравнении с плацебо [142]. О связи макролидов и нарушениях слуха свидетельствуют и результаты систематического обзора и метаанализа 2024 года (включено 13 исследований, 1 142 021 пациент, из них 267 546 получали макролиды, 875 089 – группа контроля), продемонстрировавшие объединённое ОШ, равное 1,25 (95% ДИ: от 1,07 до 1,47) [145]. Близкое ОШ нарушений слуха – 1,25 (95% ДИ: от 1,07 до 1,46) было обнаружено и в результатах анализа, осуществлённого в рамках популяционного Роттердамского исследования (стартовало в Роттердаме, Нидерланды, в 1989 г., поперечный анализ – 4286 пациентов, продольный – 636) [146].

Отрицательное влияние макролидов на сердце длительное время вызывало дискуссию. Кохрановский обзор не обнаружил свидетельств значимого повышения риска сердечной патологии, связанного с приемом макролидов (ОШ=0,87,

² Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденного токсоплазмоза. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.raspm.ru/files/toksoplazmoz.pdf>

95% ДИ: от 0,54 до 1,40), по сравнению с плацебо [142]. Иные результаты демонстрирует метаанализ 80 исследований с участием почти 40 млн. пациентов. По сравнению с группой пациентов, не принимавших макролиды, у тех, кто их использовал, был отмечен значительный риск возникновения желудочковой аритмии или внезапной сердечной смерти: для азитромицина отношение рисков (ОР), составило – 1,53 (95% ДИ: от 1,19 до 1,97), для кларитромицина – 1,52 (95% ДИ: от 1,07 до 2,16). Также авторы [147] обнаружили связь между приемом азитромицина и более высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР=1,63; 95% ДИ: от 1,17 до 2,27) и повышенным риском инфаркта миокарда (ОР=1,08; 95% ДИ: от 1,02 до 1,15).

Предполагается, что в основе кардиотоксичности макролидов лежит способность некоторых из них пролонгировать интервал QT и вызывать желудочковую тахикардию типа пирует (Torsades de pointes, TdP). Данный факт связан с пролонгацией третьей фазы потенциала действия, нарушением процессов деполяризации и реполяризации. В свою очередь, данные процессы – следствие блокирования особых калиевых каналов в мембране кардиомиоцитов (блокада калиевого тока задержанного выпрямления – I(Kr)) [148]. Известно, что выраженность блокады I(Kr) под действием макролидов представлена следующим образом: кларитромицин≈рокситромицин>эритромицин [147, 149]. Уровень доказательств в ОР развития TdP для кларитромицина и эритромицина – В, рокситромицина – С [148]. Аналогичные механизмы кардиотоксичности имеют и фторхинолоны, группа АБП, представителей которых часто используют как альтернативу макролидам.

Азитромицин долгое время считался одним из самых безопасных макролидов, но популяционный анализ обнаружил значительную связь между его применением и повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [147]. При этом отмечено увеличение не только риска инфаркта миокарда, но и желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти. В основе кардиотоксичности азитромицина лежат несколько иные механизмы, отличающие его от кларитромицина, рокситромицина, эритромицина и фторхинолонов. Было установлено, что высокая концентрация данного макролида вызывает учащение сердечных сокращений и резкое сокращение интервала QT. На субклеточном уровне было отмечено изменение активности лизосом, сопровождающееся избыточным образованием аутофагосом, приводившем к формированию вакуолей, повреждению саркомеров и гибели кардиомиоцитов [150].

В рассмотренных выше исследованиях, оценивавших профиль НР, характерных для

макролидных АБП, фигурируют наиболее распространённые препараты: азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, эритромицин. Метаанализов по исследованиям спирамицина, нет, что связано с его редким использованием в современной практике. Тем не менее, в свете потенциального влияния на сердечно-сосудистую систему интересны результаты длительного применения спирамицина у пациента с острым миокардитом, свидетельствующие о его безопасности и отсутствии кардиотоксических свойств [131]. Также показательны данные широкого применения спирамицина у беременных, не выявившие случаев нарушений со стороны сердца у новорожденных [151]. В целом, анализ свидетельств безопасности применения спирамицина у человека свидетельствует о его благоприятном профиле, отсутствии влияния на моторику ЖКТ, гепатотоксичности и кардиотоксичности [152].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макролидные АБП в последние годы утратили лидирующие позиции и сегодня являются препаратами альтернативы в лечении внебольничных инфекций. Интересно отметить, что для данной группы эффективность *in vitro* не всегда идентична эффективности *in vivo*. Яркая иллюстрация этого тезиса – спирамицин, чьи МПК в отношении многих возбудителей достаточно высоки, но, тем не менее, благодаря дополнительным плейотропным эффектам результаты его клинического применения могут превосходить таковые для многих традиционных макролидов. Данные эффекты включают, прежде всего, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, что позволяют спирамицину эффективно устранять симптоматику инфекционных заболеваний на фоне улучшения состояния тканей различных органов, повреждённых в результате заболевания. Рассмотренные в нашем литературном обзоре свойства спирамицина объясняют его большую эффективность в исследованиях *in vivo* в сравнении с теми, что проводились *in vitro*, и позволяют считать данный АБП эффективным инструментом антибиотикотерапии внебольничных инфекций. При невозможности использовать джозамицин, такой 16-членный макролид как спирамицин может выступать в роли альтернативы при выборе АБП.³

³ Специалист заявил об успешном импортозамещении японского антибиотика // Фармацевтический вестник. 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Specialist-zayavil-ob-uspeshnom-importozameshenii-yaponskogo-antibiotika.html>). Появление на российском фармацевтическом рынке нового препарата «Дорамитцин ВМ» в дозировке 3 000 000 МЕ позволяет добавить в арсенал врачей макролид с плейотропными благоприятными эффектами и низким уровнем АБР, что выгодно отличает его от традиционных представителей данной группы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзор выполнен при поддержке ООО «Орней» (Россия).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Бутранова – поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание и редактирование текста рукописи; С.К. Зырянов – поиск и анализ источников литературы, редактирование текста рукописи; А.А. Абрамова – поиск и анализ источников литературы, написание и редактирование текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future // *Curr Opin Microbiol.* – 2019. – Vol. 51. – P. 72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008
- Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khusro A., Zidan B.R.M., Mitra S., Emran T.B., Dhama K., Ripon M.K.H., Gajdacs M., Sahibzada M.U.K., Hossain M.J., Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects // *J Infect Public Health.* – 2021. – Vol. 14, No. 12. – P. 1750–1766. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020
- Zahari N.I.N., Engku Abd Rahman E.N.S., Irekeola A.A., Ahmed N., Rabaan A.A., Alotaibi J., Alqahtani S.A., Halawi M.Y., Alamri I.A., Almogbel M.S., Alfaraaj A.H., Ibrahim F.A., Almaghaslah M., Alissa M., Yean C.Y. A Review of the Resistance Mechanisms for β -Lactams, Macrolides and Fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae* // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59, No. 11. – P. 1927. DOI: 10.3390/medicina59111927
- Gupta V., Yu K.C., Schranz J., Gelone S.P. A Multicenter Evaluation of the US Prevalence and Regional Variation in Macrolide-Resistant *S. pneumoniae* in Ambulatory and Hospitalized Adult Patients in the United States // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Vol. 8, No. 7. – P. ofab063. DOI: 10.1093/ofid/ofab063
- Gergova R., Boyanov V., Muhtarova A., Alexandrova A. A Review of the Impact of Streptococcal Infections and Antimicrobial Resistance on Human Health // *Antibiotics (Basel).* – 2024. – Vol. 13, No. 4. – P. 360. DOI: 10.3390/antibiotics13040360
- Alexandrova A., Pencheva D., Setchanova L., Gergova R. Association of pili with widespread multidrug-resistant genetic lineages of non-invasive pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates // *Acta Microbiol Immunol. Hung.* – 2022. – Vol. 69. – P. 177–184. DOI: 10.1556/030.2022.01816
- Okada T., Sato Y., Toyonaga Y., Hanaki H., Sunakawa K. Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan // *Pediatr Int.* – 2016. – Vol. 58. – P. 192–201. DOI: 10.1111/ped.12781
- Fu J., Yi R., Jiang Y., Xu S., Qin P., Liang Z., Chen J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive diseases in China: A meta-analysis // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19. – P. 424. DOI: 10.1186/s12887-019-1722-1
- Zhou X., Liu J., Zhang Z., Cui B., Wang Y., Zhang Y., Xu H., Cheng G., Liu Y., Qin X. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* Macrolide Resistance and Its Mechanism in Northeast China over a 20-Year Period // *Microbiol Spectr.* – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. e0054622. DOI: 10.1128/spectrum.00546-22
- Mohammadi Gharibani K., Azami A., Parvizi M., Khademi F., Mousavi S.F., Arzanlou M. High Frequency of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Colonization in Respiratory Tract of Healthy Children in Ardabil, Iran // *Tanaffos.* – 2019. – Vol. 18, No. 2. – P. 118–125.
- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сивая О.В., Муравьев А.А., Стребкова В.В., Кочнева Н.А., Аминова П.Г., Исхакова Л.М., Дик Н.Г., Морозова О.А., Лазарева А.В., Чернявская Ю.Л., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Жолобова А.Ф., Гудкова Л.В., Хохлявин Р.Л., Бурасова Е.Г., Холодок Г.Н., Панина О.А., Ершова М.Г. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 230–237. DOI: 10.36488/смас.2019.3.230-237
- Berbel D., González-Díaz A., López de Egea G., Cámara J., Ardanuy C. An Overview of Macrolide Resistance in *Streptococci*: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics // *Microorganisms.* – 2022. – Vol. 10, No. 12. – P. 2316. DOI: 10.3390/microorganisms10122316
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2019. – Т. 3, № 9(II). – С. 78–83.
- Guo D.X., Hu W.J., Wei R., Wang H., Xu B.P., Zhou W., Ma S.J., Huang H., Qin X.G., Jiang Y., Dong X.P., Fu X.Y., Shi D.W., Wang L.Y., Shen A.D., Xin D.L. Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: A multicenter study // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2019. – Vol. 19, No. 3. – P. 288–296. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4053
- Loconsole D., De Robertis A.L., Sallustio A., Centrone F., Morcavallo C., Campanella S., Accogli M., Chironna M. Update on the Epidemiology of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Europe: A Systematic Review // *Infect Dis Rep.* – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 811–820. DOI: 10.3390/idr13030073
- Molan A., Nosaka K., Hunter M., Wang W. Global status of *Toxoplasma gondii* infection: systematic review and prevalence snapshots // *Trop Biomed.* – 2019. – Vol. 36, No. 4. – P. 898–925.
- Khabisi S.A., Almasi S.Z., Zadeh S.L. Seroprevalence and Risk Factors Associated with *Toxoplasma gondii* Infection in the Population Referred to Rural and Urban Health Care Centers in Zahedan, Primary Referral Level, in Southeastern Iran // *J Parasitol Res.* – 2022. – Vol. 2022:7311905. DOI: 10.1155/2022/7311905

18. Yu C.P., Chen B.C., Chou Y.C., Hsieh C.J., Lin F.H. The epidemiology of patients with toxoplasmosis and its associated risk factors in Taiwan during the 2007–2020 period // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, No. 8. – P. e0290769. DOI: 10.1371/journal.pone.0290769
19. Montazeri M., Mehrzadi S., Sharif M., Sarvi S., Tanzifi A., Aghayan S.A., Daryani A. Drug Resistance in *Toxoplasma gondii* // *Front Microbiol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2587. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02587
20. Adriaenssens N., Bruyndonckx R., Versporten A., Hens N., Monnet D.L., Moltenberghs G., Goossens H., Weist K., Coenen S.; ESAC-Net study group. Consumption of macrolides, lincosamides and streptogramins in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017 // *J Antimicrob Chemother*. – 2021. – Vol. 76, No. 12 (Suppl 2). – P. ii30–ii36. DOI: 10.1093/jac/dkab175
21. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара // *Медицинский Совет*. – 2021. – № 16. – С. 118–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128
22. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220–225. DOI: 10.36488/смас.2022.3.220-225
23. Calcagnile M., Bettini S., Damiano F., Talà A., Tredici S.M., Pagano R., Di Salvo M., Siculella L., Fico D., De Benedetto G.E., Valli L., Alifano P. Stimulatory Effects of Methyl- β -cyclodextrin on Spiramycin Production and Physical-Chemical Characterization of Nonhost@Guest Complexes // *ACS Omega*. – 2018. – Vol. 3, No. 3. – P. 2470–2478. DOI: 10.1021/acsomega.7b01766
24. Vacek V. Spiramycin [Spiramycin] // *Cas Lek Cesk*. – 1994. – Vol. 133, No. 2. – P. 56–60. Czech
25. Arsic B., Barber J., Čikoš A., Mladenovic M., Stankovic N., Novak P. 16-membered macrolide antibiotics: a review // *Int J Antimicrob Agents*. – 2018. – Vol. 51, No. 3. – P. 283–298. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020
26. Breiner-Goldstein E., Eyal Z., Matzov D., Halfon Y., Cimicata G., Baum M., Rokney A., Ezernitchi A.V., Lowell A.N., Schmidt J.J., Rozenberg H., Zimmerman E., Bashan A., Valinsky L., Anzai Y., Sherman D.H., Yonath A. Ribosome-binding and anti-microbial studies of the mycinamicins, 16-membered macrolide antibiotics from *Micromonospora griseorubida* // *Nucleic Acids Res*. – 2021. – Vol. 49, No. 16. – P. 9560–9573. DOI: 10.1093/nar/gkab684
27. Яковлев С.В., Суворова М.П. Ренессанс спирамицина в клинической практике // *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2023. – Т. 68, № 7–8. – С. 83–89. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89
28. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S., Baybulatova E.A. Pharmacokinetics of Antibacterial Agents in the Elderly: The Body of Evidence // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 6. – P. 1633. DOI: 10.3390/biomedicines11061633
29. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 3. – P. 940. DOI: 10.3390/biomedicines11030940
30. Baietto L., Corcione S., Pacini G., Perri G.D., D'Avolio A., De Rosa F.G. A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: is the right time for pharmacogenetics? // *Curr Drug Metab*. – 2014. – Vol. 15, No. 6. – P. 581–598. DOI: 10.2174/1389200215666140605130935
31. Nielsen E.I., Cars O., Friberg L.E. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2011. – Vol. 55, No. 10. – P. 4619–4630. DOI: 10.1128/AAC.00182-11
32. Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., Poulsen R.L., Rehm D. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects, and effects of bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against *Streptococcus pneumoniae* // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1997. – Vol. 41, No. 4. – P. 781–784. DOI: 10.1128/AAC.41.4.781
33. Wang L., Zhang Y. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of tilmicosin, erythromycin and tiamulin on erythromycin-resistant *Streptococcus suis* // *Braz J Microbiol*. – 2009. – Vol. 40, No. 4. – P. 980–987. DOI: 10.1590/S1517-838220090004000033
34. Odenholt-Tornqvist I., Löwdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1995. – Vol. 39, No. 1. – P. 221–226. DOI: 10.1128/AAC.39.1.221
35. Krickler J.A., Page C.P., Gardarsson F.R., Baldrusson O., Gudjonsson T., Parnham M.J. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development // *Pharmacol Rev*. – 2021. – Vol. 73, No. 4. – P. 233–262. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000300
36. Pollock J., Chalmers J.D. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease // *Pulm Pharmacol Ther*. 2021. – Vol. 71. – P. 102095. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102095
37. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 68, No. 5. – P. 479–503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x
38. Culić O., Eraković V., Parnham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics // *Eur J Pharmacol*. – 2001. – Vol. 429, No. 1–3. – P. 209–229. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01321-8
39. Cao X., Du X., Jiao H., An Q., Chen R., Fang P., Wang J., Yu B. Carbohydrate-based drugs launched during 2000–2021. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Oct. – Vol. 12, No. 10. – P. 3783–3821. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.05.020
40. Zhang X., Wu X., Xie F., Wang Z., Zhang X., Jiang L. Physicochemical Properties and In Vitro Dissolution of Spiramycin Microparticles Using the Homogenate-Antisolvent Precipitation Process // *Applied Sciences*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 10. DOI: 10.3390/app7010010
41. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2001. – Vol. 46, No. 1–3. – P. 3–26. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0
42. Matsson P., Doak B.C., Over B., Kihlberg J. Cell permeability beyond the rule of 5 // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2016. – Vol. 101. – P. 42–61. DOI: 10.1016/j.addr.2016.03.013
43. Danelius E., Poongavanam V., Peintner S., Wieske L.H.E., Erdélyi M., Kihlberg J. Solution Conformations Explain the Chameleonic Behaviour of Macrocyclic Drugs // *Chemistry*. – 2020. – Vol. 26, No. 23. – P. 5231–5244. DOI: 10.1002/chem.201905599
44. Erckes V., Steuer C. A story of peptides, lipophilicity and chromatography - back and forth in time // *RSC Med Chem*. – 2022. – Vol. 13, No. 6. – P. 676–687. DOI: 10.1039/d2md00027j

45. Wieske L.H.E., Atilaw Y., Poongavanam V., Erdélyi M., Kihlberg J. Going Viral: An Investigation into the Chameleonic Behaviour of Antiviral Compounds // *Chemistry*. – 2023. – Vol. 29, No. 8. – P. e202202798. DOI: 10.1002/chem.202202798
46. Padovan J., Ralić J., Letfus V., Milić A., Bencetić Mihaljević V. Investigating the barriers to bioavailability of macrolide antibiotics in the rat // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 2012. – Vol. 37, No. 3. – P. 163–171. DOI: 10.1007/s13318-011-0074-5
47. Doak B.C., Over B., Giordanetto F., Kihlberg J. Oral druggable space beyond the rule of 5: insights from drugs and clinical candidates // *Chem Biol*. – 2014. – Vol. 21, No. 9. – P. 1115–1142. DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.08.013
48. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44, No. 5. – P. 750–799. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00007
49. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues // *J Antimicrob Chemother*. – 1990. – Vol. 25 (Suppl A). – P. 73–82. DOI: 10.1093/jac/25.suppl_a.73
50. Chabbert Y. In vitro studies on spiramycin; activity, resistance, antibiogram, humoral concentrations // *Ann Inst Pasteur (Paris)*. – 1955. – Vol. 89, No. 4. – P. 434–446. French
51. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., Kaplan P., Djebbar F., Cournot A., Duchier J., Gaillot J. Pharmacokinetics of spiramycin in man // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 93–103. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.93
52. Hamilton-Miller J.M. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci // *J Antimicrob Chemother*. – 1992. – Vol. 29, No. 2. – P. 141–147. DOI: 10.1093/jac/29.2.141
53. Desnottes J.F., Diallo N., Moret G. Effect of spiramycin on adhesiveness and phagocytosis of gram-positive cocci // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 25–32. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.25
54. Ridgway G.L., Mumtaz G., Fenelon L. The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) // *J Antimicrob Chemother*. – 1991. – Vol. 27 (Suppl A). – P. 43–45. DOI: 10.1093/jac/27.suppl_a.43
55. Webster C., Ghazanfar K., Slack R. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus* // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 33–39. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.33
56. Chavanet P., Portier H. Treatment of acute pharyngitis // *Rev Prat*. – 1992. – Vol. 42, No. 3. – P. 303–307.
57. Yagiz Aghayarov O., Bayar Muluk N., Veyselova Sezer C., Kutlu H.M., Cingi C. Evaluation of spiramycin for topical applications: a cell culture study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2023. – Vol. 27, No. 2. – P. 44–50. DOI: 10.26355/eurrev_202303_31701
58. Rubinstein E., Keller N. Spiramycin renaissance // *J Antimicrob Chemother*. – 1998. – Vol. 42, No. 5. – P. 572–576. DOI: 10.1093/jac/42.5.572
59. Chan T.S., Scaringella Y.S., Raymond K., Taub M.E. Evaluation of Erythromycin as a Tool to Assess CYP3A Contribution of Low Clearance Compounds in a Long-Term Hepatocyte Culture // *Drug Metab Dispos*. – 2020. – Vol. 48, No. 8. – P. 690–697. DOI: 10.1124/dmd.120.090951
60. Akiyoshi T., Ito M., Murase S., Miyazaki M., Guengerich F.P., Nakamura K., Yamamoto K., Ohtani H. Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2013. – Vol. 28, No. 5. – P. 411–415. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-134
61. Krasniqi S., Matzneller P., Kinzig M., Sorgel F., Huttner S., Lackner E., Muller M., Zeitlinger M. Blood, tissue, and intracellular concentrations of erythromycin and its metabolite anhydroerythromycin during and after therapy // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56, No. 2. – P. 1059–1064. DOI: 10.1128/AAC.05490-11
62. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics // *Pharmacogenet Genomics*. – 2017. – Vol. 27, No. 4. – P. 164–167. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000270
63. Glanzer S., Pulido S.A., Tutz S., Wagner G.E., Kriechbaum M., Gubensäk N., Trifunovic J., Dorn M., Fabian W.M., Novak P., Reidl J., Zangger K. Structural and functional implications of the interaction between macrolide antibiotics and bile acids // *Chemistry*. – 2015. – Vol. 21, No. 11. – P. 4350–4358. DOI: 10.1002/chem.201406413
64. Lenz K.D., Klosterman K.E., Mukundan H., Kubicek-Sutherland J.Z. Macrolides: From Toxins to Therapeutics // *Toxins (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, No. 5. – P. 347. DOI: 10.3390/toxins13050347
65. Fassbender M., Lode H., Schiller C., Andro R., Goetschi B., Borner K., Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of macrolide antibiotics and concentrations achieved in polymorphonuclear leukocytes and saliva // *Clin Microbiol Infect*. – 1996. – Vol. 1, No. 4. – P. 235–243. DOI: 10.1016/s1198-743x(15)60281-6
66. Eberl S., Renner B., Neubert A., Reising M., Bachmakov I., König J., Dörje F., Mürdter T.E., Ackermann A., Dormann H., Gassmann K.G., Hahn E.G., Zierhut S., Brune K., Fromm M.F. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies // *Clin Pharmacokinet*. – 2007. – Vol. 46, No. 12. – P. 1039–1049. DOI: 10.2165/00003088-200746120-00004
67. Puri S.K., Lassman H.B. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide // *J Antimicrob Chemother*. – 1987. – Vol. 20 (Suppl B). – P. 89–100. DOI: 10.1093/jac/20.suppl_b.89
68. Yamazaki H., Shimada T. Comparative studies of in vitro inhibition of cytochrome P450 3A4-dependent testosterone 6 β -hydroxylation by roxithromycin and its metabolites, troleandomycin, and erythromycin // *Drug Metab Dispos*. – 1998. – Vol. 26, No. 11. – P. 1053–1057.
69. Singlas E. [Clinical pharmacokinetics of azithromycin]. *Pathol Biol (Paris)*. – 1995. – Vol. 43, No. 6. – P. 505–511.
70. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // *Biopharm Drug Dispos*. – 1998. – Vol. 19, No. 1. – P. 21–29. DOI: 10.1002/(sici)1099-081x(199801)19:1<21::aid-bdd69>3.0.co;2-g
71. Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance // *Clin Pharmacokinet*. – 1998. – Vol. 34, No. 4. – P. 303–310. DOI: 10.2165/00003088-199834040-00003
72. Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. How Macrolide Antibiotics Work // *Trends Biochem Sci*. – 2018. – Vol. 43, No. 9. – P. 668–684. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.06.011
73. Kannan K., Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. Selective protein synthesis by ribosomes with a drug-obstructed exit tunnel // *Cell*. – 2012. – Vol. 151, No. 3. – P. 508–520. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.018
74. Aleksandrova E.V., Ma C.X., Klepacki D., Alizadeh F,

- Vázquez-Laslop N., Liang J.H., Polikanov Y.S., Mankin A.S. Macrolones target bacterial ribosomes and DNA gyrase and can evade resistance mechanisms // *Nat Chem Biol.* – 2024. DOI: 10.1038/s41589-024-01685-3
75. Credito K.L., Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activity of telithromycin (HMR 3647) against anaerobic bacteria compared to those of eight other agents by time-kill methodology // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, No. 8. – P. 2027–2031. DOI: 10.1128/AAC.43.8.2027
 76. Svetlov M.S., Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. Kinetics of drug-ribosome interactions defines the cidal activity of macrolide antibiotics // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2017. – Vol. 114, No. 52. – P. 13673–13678. DOI: 10.1073/pnas.1717168115
 77. Lewis J.S. 2nd, Jorgensen J.H. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? // *Clin Infect Dis.* – 2005. – Vol. 40, No. 2. – P. 280–285. DOI: 10.1086/426894
 78. Pernodet J.L., Alegre M.T., Blondelet-Rouault M.H., Guérineau M. Resistance to spiramycin in *Streptomyces ambofaciens*, the producer organism, involves at least two different mechanisms // *J Gen Microbiol.* – 1993. – Vol. 139, No. 5. – P. 1003–1011. DOI: 10.1099/00221287-139-5-1003
 79. Davoodi S., Daryaei F., Chang A., Walker S.G., Tonge P.J. Correlating Drug-Target Residence Time and Post-antibiotic Effect: Insight into Target Vulnerability // *ACS Infect Dis.* – 2020. – Vol. 6, No. 4. – P. 629–636. DOI: 10.1021/acscinfecdis.9b00484
 80. Kamme C., Kahlmeter G., Melander A. Evaluation of spiramycin as a therapeutic agent for elimination of nasopharyngeal pathogens. Possible use of spiramycin for middle ear infections and for gonococcal and meningococcal nasopharyngeal carriage // *Scand J Infect Dis.* – 1978. – Vol. 10, No. 2. – P. 135–142. DOI: 10.3109/inf.1978.10.issue-2.07
 81. Kavi J., Webberley J.M., Andrews J.M., Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin // *J Antimicrob Chemother.* – 1988. – Vol. 22:105–110. DOI: 10.1093/jac/22.Supplement_B.105
 82. Elazab S.T., Elshater N.S., Hashem Y.H., Al-Atfeehy N.M., Lee E.B., Park S.C., Hsu W.H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Spiramycin against *Mycoplasma synoviae* in Chickens // *Pathogens.* – 2021. – Vol. 10, No. 10. – P. 1238. DOI: 10.3390/pathogens10101238
 83. Brisson-Noël A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides // *J Antimicrob Chemother.* – 1988. – Vol. 22 Suppl B. – P. 13–23. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.13
 84. Pedra-Rezende Y., Macedo I.S., Midlej V., Mariante R.M., Menna-Barreto R.F.S. Different Drugs, Same End: Ultrastructural Hallmarks of Autophagy in Pathogenic Protozoa // *Front Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 856686. DOI: 10.3389/fmicb.2022.856686
 85. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effect on extracellular pathogens // *Clin Infect Dis.* – 1998. – Vol. 27, No. 1. – P. 28–32. DOI: 10.1086/514619
 86. Calcagnile M., Alifano P. Off-Target Activity of Spiramycin Disarms *Pseudomonas aeruginosa* by Inhibition of Biofilm Formation, Pigment Production and Phenotypic Differentiation // *Medical Sciences Forum.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 42. DOI: 10.3390/eca2022-12723
 87. Calcagnile M., Jeguirim I., Tredici S.M., Damiano F., Alifano P. Spiramycin Disarms *Pseudomonas aeruginosa* without Inhibiting Growth. *Antibiotics (Basel).* – 2023. – Vol. 12, No. 3. – P. 499. DOI: 10.3390/antibiotics12030499
 88. Smith C.R. The spiramycin paradox // *J Antimicrob Chemother.* – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 141–144. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.141
 89. Poddighe D., Aljofan M. Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond // *Antivir Chem Chemother.* – 2020. – Vol. 28. – P. 2040206620961712. DOI: 10.1177/2040206620961712
 90. Sugamata R., Sugawara A., Nagao T., Suzuki K., Hirose T., Yamamoto K., Oshima M., Kobayashi K., Sunazuka T., Akagawa K.S., Ōmura S., Nakayama T., Suzuki K. Leucomycin A3, a 16-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A virus infection and disease progression // *J Antibiot (Tokyo).* – 2014. – Vol. 67, No. 3. – P. 213–222. DOI: 10.1038/ja.2013.132
 91. Zeng S., Meng X., Huang Q., Lei N., Zeng L., Jiang X., Guo X. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo // *Int J Antimicrob Agents.* – 2019. – Vol. 53, No. 4. – P. 362–369. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018
 92. Hagra N.A., Mogahed N.M.F.H., Sheta E., Darwish A.A., El-Hawary M.A., Hamed M.T., Elwakil B.H. The powerful synergistic effect of spiramycin/chitosan loaded chitosan/alginate nanoparticles on acute murine toxoplasmosis // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2022. – Vol. 16, No. 3. – P. e0010268. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010268
 93. Allam A.F., Hagra N.A., Farag H.F., Osman M.M., Shalaby T.I., Kazem A.H., Shehab A.Y., Mogahed N.M.F.H. Remarkable histopathological improvement of experimental toxoplasmosis after receiving spiramycin-chitosan nanoparticles formulation // *J Parasit Dis.* – 2022. – Vol. 46, No. 1. – P. 166–177. DOI: 10.1007/s12639-021-01431-9
 94. Hagra N.A., Allam A.F., Farag H.F., Osman M.M., Shalaby T.I., Fawzy Hussein Mogahed N.M., Tolba M.M., Shehab A.Y. Successful treatment of acute experimental toxoplasmosis by spiramycin-loaded chitosan nanoparticles // *Exp Parasitol.* – 2019. – Vol. 204. – P. 107717. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107717
 95. Abdel-Wahab A.A., Shafey D.A., Selim S.M., Sharaf S.A., Mohsen K.K., Allam D.M., Elkhady S.W., Gouda M.A. Spiramycin-loaded maltodextrin nanoparticles as a promising treatment of toxoplasmosis on murine model // *Parasitol Res.* – 2024. – Vol. 123, No. 7. – P. 286. DOI: 10.1007/s00436-024-08280-4
 96. El Saftawy E.A., Turkistani S.A., Alghabban H.M., Albadawi E.A., Ibrahim B.E., Morsy S., Farag M.F., Al Hariry N.S., Shash R.Y., Elkazaz A., Amin N.M. Effects of *Lactobacilli acidophilus* and/or spiramycin as an adjunct in toxoplasmosis infection challenged with diabetes // *Food Waterborne Parasitol.* – 2023. – Vol. 32. – P. e00201. DOI: 10.1016/j.fawpar.2023.e00201
 97. Kim M.O., Ryu H.W., Choi J.H., Son T.H., Oh S.R., Lee H.S., Yuk H.J., Cho S., Kang J.S., Lee C.W., Lee J., Lee C.K., Hong S.T., Lee S.U. Anti-Obesity Effects of Spiramycin In Vitro and In Vivo // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, No. 7. – P. e0158632. DOI: 10.1371/journal.pone.0158632
 98. Kenyon C., Laumen J., Manoharan-Basil S.S., Buyze J. Strong association between adolescent obesity and consumption of macrolides in Europe and the USA: An ecological study // *J Infect Public Health.* – 2020. – Vol. 13, No. 10. – P. 1517–1521. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.06.024
 99. Ternák G., Németh M., Rozanovic M., Márovics G., Bogár L. “Growth-Promoting Effect” of Antibiotic Use Could Explain the Global Obesity Pandemic: A European

- Survey. Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11, No. 10. – P. 1321. DOI: 10.3390/antibiotics11101321
100. Reijnders T.D.Y., Saris A., Schultz M.J., van der Poll T. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, No. 6. – P. 619–630. DOI: 10.1016/S2213-260(20)30080-1
101. Pons S., Arrii E., Arnaud M., Loïsele M., Ferry J., Nouacer M., Lion J., Cohen S., Mooney N., Zafrani L. Immunomodulation of endothelial cells induced by macrolide therapy in a model of septic stimulation // *Immun Inflamm Dis.* – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. 1656–1669. DOI: 10.1002/iid3.518
102. Kang J.K., Kang H.K., Hyun C.G. Anti-Inflammatory Effects of Spiramycin in LPS-Activated RAW 264.7 Macrophages // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, No. 10. – P. 3202. DOI: 10.3390/molecules27103202
103. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications // *Clin Microbiol Rev.* – 2010. – Vol. 23, No. 3. – P. 590–615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09
104. Parnham M.J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 143, No. 2. – P. 225–245. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003
105. Pohl K., Grimm X.A., Caceres S.M., Poch K.R., Rysavy N., Saavedra M., Nick J.A., Malcolm K.C. Mycobacterium abscessus Clearance by Neutrophils Is Independent of Autophagy // *Infect Immun.* 2020. – Vol. 88, No. 8. – P. e00024–20. DOI: 10.1128/IAI.00024-20
106. Kawamoto Y., Morinaga Y., Kaku N., Uno N., Kosai K., Sakamoto K., Hasegawa H., Yanagihara K. A novel macrolide, solithromycin suppresses mucin overexpression induced by *Pseudomonas aeruginosa* LPS in airway epithelial cells // *J Infect Chemother.* – 2020. – Vol. 26, No. 9. – P. 1008–1010. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.06.014
107. Imamura Y., Yanagihara K., Mizuta Y., Seki M., Ohno H., Higashiyama Y., Miyazaki Y., Tsukamoto K., Hirakata Y., Tomono K., Kadota J., Kohno S. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, No. 9. – P. 3457–3461. DOI: 10.1128/AAC.48.9.3457-3461.2004
108. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology // *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* – 2015. – Vol. 5. – P. 27743. DOI: 10.3402/pba.v5.27743
109. Ozsvári B., Nuttall J.R., Sotgia F., Lisanti M.P. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of “senolytic” drugs that target senescent human fibroblasts // *Aging (Albany NY).* – 2018. – Vol. 10, No. 11. – P. 3294–3307. DOI: 10.18632/aging.101633
110. Farouk F., Elmaaty A.A., Elkamhawy A., Tawfik H.O., Alnajjar R., Abouehab M.A.S., Saleh M.A., Eldehna W.M., Al-Karmalawy A.A. Investigating the potential anticancer activities of antibiotics as topoisomerase II inhibitors and DNA intercalators: *in vitro*, molecular docking, molecular dynamics, and SAR studies // *J Enzyme Inhib Med Chem.* – 2023. – Vol. 38, No. 1. – P. 2171029. DOI: 10.1080/14756366.2023.2171029
111. Bunnag C., Jareoncharsri P., Voraprayoon S., Vitavasiri A., Supatchaipisit P., Kongpatanakul S. Efficacy of spiramycin as an alternative to amoxicillin in the treatment of acute upper respiratory tract infections // *Clin Drug Investig.* – 1998. – Vol. 15, No. 6. – P. 461–466. DOI: 10.2165/00044011-199815060-00001
112. Rocha R.T., Awad C.E., Ali A., Matyas R., Vital A.C., Silva C.O., Dainesi S.M., Salazar M.S., Nakatani J. Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections // *Int J Clin Pract.* – 1999. – Vol. 53, No. 6. – P. 433–436.
113. Bocheńska-Marciniak M., Kupryś I., Krzywiecki A., Sliwowski A., Kuna P. Clinical efficacy and safety of spiramycin and clarithromycin in the treatment of outpatients with lower respiratory tract infections // *Pol Arch Med Wewn.* – 1998. – Vol. 100, No. 3. – P. 222–235.
114. Strachunskii L.S., Sudilovskaia N.N., Melikhov O.G. Rovamycin (spiramycin)—a macrolide antibiotic for intravenous administration: a trial in the treatment of pneumonia // *Ter Arkh.* 1995. – Vol. 67, No. 3. – P. 7–11. Russian
115. Gel'tser B.I., Rubashek I.A., Semisotova E.F., Kramar A.V. The macrolide antibiotic rovamycin in the treatment of pneumonias // *Ter Arkh.* 1996. – Vol. 68, No. 12. – P. 22–25. Russian
116. Strachunskii L.S., Sudilovskaia N.N., Shiriaeva N.V., Nechaeva N.B. Spiramycin (rovamycin), a macrolide antibiotic for oral treatment of outpatient pneumonia // *Klin Med (Mosk).* – 1995. – Vol. 73, No. 2. – P. 45–48. Russian
117. Otsiians E.N., Rziankina M.F., D'iachenko V.G., Suleimanov S.Sh., Zakharova E.I., Bachaldina O.M. Use of spiramycin in the treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract in children in ambulatory conditions // *Antibiot Khimioter.* – 1998. – Vol. 43, No. 11. – P. 34–37.
118. Rotzetter P.A., Le Liboux A., Pichard E., Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood // *J Clin Periodontol.* – 1994. – Vol. 21, No. 9. – P. 595–600. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00749.x
119. Rams T.E., Dujardin S., Sautter J.D., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota // *Anaerobe.* – 2011. – Vol. 17, No. 4. – P. 201–205. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.017
120. Poulet P.P., Duffaut D., Barthet P., Brumpt I. Concentrations and *in vivo* antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination // *J Antimicrob Chemother.* – 2005. – Vol. 55, No. 3. – P. 347–351. DOI: 10.1093/jac/dki013
121. Kocsmár É., Buzás G.M., Szirtes I., Kocsmár I., Kramer Z., Sziájtó A., Fadgyas-Freyler P., Szénás K., Rügge M., Fassan M., Kiss A., Schaff Z., Röst G., Lotz G. Primary and secondary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and mathematical modeling of the role of macrolides // *N at Commun.* – 2021. – Vol. 12, No. 1. – P. 2255. DOI: 10.1038/s41467-021-22557-7
122. Mégraud F., Graham D.Y., Howden C.W., Trevino E., Weissfeld A., Hunt B., Smith N., Leifke E., Chey W.D. Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates From Clinical Trial Patients Across the US and Europe // *Am J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 118, No. 2. – P. 269–275. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002045
123. Perfilova K.M., Butina T.Yu., Neumoina N.V., Shutova I.V., Kuznetsova I.A., Troshina T.A., Shmakova T.V., Levina S.N. Macrolide resistance of *H. pylori* due to *ermB* gene during *H. pylori* infection in real practice // *Opera Medica et Physiologica.* – 2024. – Vol. 11, No. 2. – P. 129–138. DOI: 10.24412/2500-2295-2024-2-129-138
124. Berstad A., Berstad K., Wilhelmsen I., Hatlebakk J.G., Nesje L.B., Hausken T. Spiramycin in triple therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. An open pilot study with 12-month follow-up // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1995. – Vol. 9, No. 2. – P. 197–200. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00371.x

125. Olafsson S., Berstad A., Bang C.J., Nysaeter G., Coll P., Tefera S., Hatlebakk J.G., Hausken T., Olafsson T. Spiramycin is comparable to oxytetracycline in eradicating *H. pylori* when given with ranitidine bismuth citrate and metronidazole // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 13, No. 5. – P. 651–659. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00517
126. Kalach N., Raymond J., Benhamou P.H., Bergeret M., Senouci L., Gendrel D., Dupont C. Spiramycin as an alternative to amoxicillin treatment associated with lansoprazole/metronidazole for *Helicobacter pylori* infection in children // *Eur J Pediatr.* – 1998. – Vol. 157, No. 7. – P. 607–608. DOI: 10.1007/s004310050891
127. Telaku S., Islamaj E., Veliu A., Bytyqi J., Telaku M., Fejza H., Alidema F. The Efficacy of Spiramycin-based Triple Therapy for First-Line *Helicobacter Pylori* Eradication // *Pharmakeftiki.* – 2023. – Vol. 35, No. 4. – P. 64–70. DOI: 10.60988/pj.v35i4.28
128. Михайлова В.В., Лобова Т.П., Шишкина М.С., Скворцова А.Н., Зюзгина С.В., Зиновьева О.Е. Обзор эпизоотической ситуации по хламидиозу животных и птиц на территории Российской Федерации за период с 2019 по 2021 год // *Аграрная наука.* – 2024. – № 3. – С. 57–61. DOI: 10.32634/0869-8155-2024-380-3-57-61
129. Fesolowicz S., Kwiatkowski A., Wszola M., Podsiadly E., Ostrowski K., Durlik M., Paczek L., Tylewska-Wierzbanowska S., Rowinski W., Chmura A. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients after kidney transplantation treated with spiramycin // *Transplant Proc.* – 2009. – Vol. 41, No. 1. – P. 167–169. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.09.062
130. Dylewski J., Clecner B., Dubois J., St-Pierre C., Murray G., Bouchard C., Phillips R. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infections // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37, No. 6. – P. 1373–1374. DOI: 10.1128/AAC.37.6.1373.
131. Sreiri N., Ben Abdallah Y., Belfeki N., Klopfenstein T., Zayet S. *Chlamydia psittaci*-related pleuropneumonia // *Braz J Infect Dis.* – 2024. – Vol. 28, No. 2. – P. 103739. DOI: 10.1016/j.bjid.2024.103739
132. Gomes Ferrari Strang A.G., Ferrar R.G., Falavigna-Guilherme A.L. Gestational toxoplasmosis treatment changes the child's prognosis: A cohort study in southern Brazil // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2023. – Vol. 17, No. 9. – P. e0011544. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011544
133. Briciu V., Ionică AM., Flonta M., Almaş A., Muntean M., Topan A., Horvat M., Ungureanu L., Lupşu M. Toxoplasmosis Screening during Pregnancy in a Romanian Infectious Diseases Tertiary Center: Results of a 15 Years Follow-Up Program // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11, No. 9. – P. 2189. DOI: 10.3390/microorganisms11092189
134. Schneider M.O., Faschingbauer F., Kagan K.O., Groß U., Enders M., Kehl S.; AGG Section Maternal Diseases. *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy - Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG – Section on Maternal Disorders) // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2023. – Vol. 83, No. 12. – P. 1431–1445. DOI: 10.1055/a-2111-7394
135. Avci M.E., Arslan F., Çiftçi Ş., Ekiz A., Tüten A., Yildirim G., Madazli R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, No. 13. – P. 2073–2076. DOI: 10.3109/14767058.2015.1074998
136. Felín M.S., Wang K., Moreira A., Grose A., Leahy K., Zhou Y., Clouser FA., Siddiqui M., Leong N., Goodall P., Michalowski M., Ismail M., Christmas M., Schrantz S., Caballero Z., Norero X., Estriepaut D., Ellis D., Raggi C., Castro C., Moossazadeh D., Ramirez M., Pandey A., Ashi K., Dovgin S., Dixon A., Li X., Begeman I., Heichman S., Lykins J., Villalobos-Cerrud D., Fabrega L., Montalvo J.L.S., Mendivil C., Quijada MR., Fernández-Pirla S., de La Guardia V., Wong D., de Guevara M.L., Flores C., Borace J., García A., Caballero N., Rengifo-Herrera C., de Saez M.T.M., Politis M., Wroblewski K., Karrison T., Ross S., Dogra M., Dhamsania V., Graves N., Kirchberg M., Mathur K., Aue A., Restrepo C.M., Llanes A., Guzman G., Rebellon A., Boyer K., Heydemann P., Noble A.G., Swisher C., Rabiah P., Withers S., Hull T., Su C., Blair M., Latkany P., Mui E., Vasconcelos-Santos D.V., Villareal A., Perez A., Galvis C.A.N., Montes M.V., Perez N.I.C., Ramirez M., Chittenden C., Wang E., Garcia-López L.L., Muñoz-Ortiz J., Rivera-Valdivia N., Bohorquez-Granados M.C., de-la-Torre G.C., Hernandez J.D.V., Celis-Giraldo D., Dávila J.A.A., Torres E., Oquendo M.M., Arteaga-Rivera J.Y., Nicolae D.L., Rzhetsky A., Roizen N., Stillwaggon E., Sawers L., Peyron F., Wallon M., Chapey E., Levigne P., Charter C., De Frias M., Montoya J., Press C., Ramirez R., Contopoulos-Ioannidis D., Maldonado Y., Liesenfeld O., Gomez C., Wheeler K., Zehar S., McAuley J., Limone D., Houze S., Abraham S., Piarroux R., Tesic V., Beavis K., Abeleda A., Sautter M., El Mansouri B., El Bachir A., Amarir F., El Bissati K., Holfels E., Frim D., McLone D., Penn R., Cohen W., de-la-Torre A., Britton G., Motta J., Ortega-Barria E., Romero I.L., Meier P., Grigg M., Gómez-Marín J., Kosagisharaf J.R., Llorens X.S., Reyes O., McLeod R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part I: Introduction and Overview // *Curr Pediatr Rep.* – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 57–92. DOI: 10.1007/s40124-022-00269-w
137. Felín M.S., Wang K., Moreira A., Grose A., Leahy K., Zhou Y., Clouser FA., Siddiqui M., Leong N., Goodall P., Michalowski M., Ismail M., Christmas M., Schrantz S., Caballero Z., Norero X., Estriepaut D., Ellis D., Raggi C., Castro C., Moossazadeh D., Ramirez M., Pandey A., Ashi K., Dovgin S., Dixon A., Li X., Begeman I., Heichman S., Lykins J., Villalobos-Cerrud D., Fabrega L., Montalvo J.L.S., Mendivil C., Quijada MR., Fernández-Pirla S., de La Guardia V., Wong D., de Guevara M.L., Flores C., Borace J., García A., Caballero N., Rengifo-Herrera C., de Saez M.T.M., Politis M., Ross S., Dogra M., Dhamsania V., Graves N., Kirchberg M., Mathur K., Aue A., Restrepo C.M., Llanes A., Guzman G., Rebellon A., Boyer K., Heydemann P., Noble AG., Swisher C., Rabiah P., Withers S., Hull T., Frim D., McLone D., Su C., Blair M., Latkany P., Mui E., Vasconcelos-Santos D.V., Villareal A., Perez A., Galvis C.A.N., Montes M.V., Perez N.I.C., Ramirez M., Chittenden C., Wang E., Garcia-López L.L., Padriou G., Muñoz-Ortiz J., Rivera-Valdivia N., Bohorquez-Granados M.C., de-la-Torre G.C., Hernandez J.D.V., Celis-Giraldo D., Dávila J.A.A., Torres E., Oquendo M.M., Arteaga-Rivera J.Y., Nicolae D.L., Rzhetsky A., Roizen N., Stillwaggon E., Sawers L., Peyron F., Wallon M., Chapey E., Levigne P., Charter C., De Frias M., Montoya J., Press C., Ramirez R., Contopoulos-Ioannidis D., Maldonado Y., Liesenfeld O., Gomez C., Wheeler K., Zehar S., McAuley J., Limone D., Houze S., Abraham S., Piarroux R., Tesic V., Beavis K., Abeleda A., Sautter M., El Mansouri B., El Bachir A., Amarir F., El Bissati K., Holfels E., Frim D., McLone D., Penn R., Cohen W., de-la-Torre A., Britton G., Motta J., Ortega-Barria E., Romero I.L., Meier P., Grigg M., Gómez-Marín J., Kosagisharaf J.R., Llorens X.S., Reyes O., McLeod R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part IV: Understanding and Development of Public Health Strategies and Advances “Take a Village” // *Curr Pediatr Rep.* – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 125–154. DOI: 10.1007/s40124-022-00268-x

138. Wei H.X., Wei S.S., Lindsay D.S., Peng H.J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. e0138204. DOI: 10.1371/journal.pone.0138204
139. Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., Siliman G., Yoon S.S., Drake-Shanahan E., Zhu C., Akbary A., McLeod R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies // *Eur J Med Res*. – 2021. – Vol. 26, No. 1. – P. 143. DOI: 10.1186/s40001-021-00606-7
140. Valentini P., Buonsenso D., Barone G., Serranti D., Calzetta R., Ceccarelli M., Speziale D., Ricci R., Masini L. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy // *J Perinatol*. – 2015. – Vol. 35, No. 2. – P. 90–94. DOI: 10.1038/jp.2014.161
141. Hotoz A., Hlobil H., Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54, No. 11. – P. 1545–1552. DOI: 10.1093/cid/cis234
142. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., Beller E.M., Glasziou P.P., Hoffmann T.C., Clark J., Del Mar C.B. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 1, No. 1. – P. CD011825. DOI: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
143. You C., Zhang Y., Xu Y., Xu P., Li Z., Li H., Huang S., Chen Z., Li J., Xu H.E., Jiang Y. Structural basis for motilin and erythromycin recognition by motilin receptor // *Sci Adv*. – 2023. – Vol. 9, No. 11. – P. eade9020. DOI: 10.1126/sciadv.ade9020
144. Itoh Z., Suzuki T., Nakaya M., Inoue M., Mitsuhashi S. Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1984. – Vol. 26, No. 6. – P. 863–869. DOI: 10.1128/AAC.26.6.863
145. Shim S.R., Lee Y., In S.M., Lee K.I., Kim I., Jeong H., Shin J., Kim J.Y. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 183. DOI: 10.1038/s41598-023-50774-1
146. Vanoverschelde A., Oosterloo B.C., Ly N.F., Ikram M.A., Goedegebure A., Stricker B.H., Lahousse L. Macrolide-associated ototoxicity: a cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss // *J Antimicrob Chemother*. – 2021. – Vol. 76, No. 10. – P. 2708–2716. DOI: 10.1093/jac/dkab232
147. Wu Y., Bi W.T., Qu L.P., Fan J., Kong X.J., Ji C.C., Chen X.M., Yao F.J., Liu L.J., Cheng Y.J., Wu S.H. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1117254. DOI: 10.3389/fcvm.2023
148. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт» // *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 11–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.9.11-20
149. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., Lin J., Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2002. – Vol. 302, No. 1. – P. 320–327. DOI: 10.1124/jpet.302.1.320
150. Wang X., Pan Z., Wang J., Wang H., Fan H., Gong T., Sun Q., Feng Y., Liang P. Characterization of the molecular mechanisms underlying azithromycin-induced cardiotoxicity using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *Clin Transl Med*. – 2021. – Vol. 11, No. 9. – P. e549. DOI: 10.1002/ctm2.549
151. Prasil P., Sleha R., Kacerovsky M., Bostik P. Comparison of adverse reactions of spiramycin versus pyrimethamine/sulfadiazine treatment of toxoplasmosis in pregnancy: is spiramycin really the drug of choice for unproven infection of the fetus? // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2023. – Vol. 36, No. 1. – P. 2215377. DOI: 10.1080/14767058.2023.2215377
152. Descotes J., Vial T., Delattre D., Evreux J.C. Spiramycin: safety in man // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 207–210. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.207

АВТОРЫ

Бутранова Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы. ORCID ID: 0000-0001-7729-2169. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсаринвич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы; заместитель главного

врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Абрамова Анна Андреевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы. ORCID ID: 0009-0003-5739-4610. E-mail: abramova-aa@rudn.ru

УДК 615.1



Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов

Д.С. Юрочкин¹, Д.Д. Мамедов¹, С.Э. Эрдни-Гаряев¹, А.В. Яруткин²,
В.Л. Багирова², П.С. Гурьянов³, О. Лудий³, В. Ли⁴

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 101

⁴ Независимый исследователь, г. Пекин, Китай

E-mail: dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

Получена 03.03.2024

После рецензирования 19.09.2024

Принята к печати 08.10.2024

При формировании общего рынка в рамках межгосударственных объединений (союзов) цель укрепления здоровья населения государств-членов может достигаться, в том числе, путём обеспечения беспрепятственного доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарственным препаратам (ЛП). Одним из элементов выступает деятельность в сфере изготовления ЛП. Ввиду недостаточного объёма сведений в русскоязычной литературе о регулировании этой сферы в действующих правовых системах стран БРИКС, авторами подготовлен настоящий обзор.

Цель. Провести анализ действующих подходов и механизмов регулирования к организации деятельности в сфере изготовления ЛП, представленных в законодательстве стран-участниц межгосударственного объединения (союза) БРИКС, включая их структурирование (систематизацию) для выработки предложений по сближению данных практик.

Материалы и методы. В качестве поисковых ресурсов были использованы базы данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, а также специализированные базы данных нормативных правовых документов стран БРИКС. В качестве ключевых слов для поиска использовали: «лекарственное средство», «лекарственный препарат», «изготовление лекарственных препаратов», «аптечная организация», «медицинская организация», «компаундинг», «приготовление лекарств», «разведение (восстановление) лекарственных препаратов» на английском, португальском, испанском, китайском, арабском, персидском языках и хинди. В работе использованы эмпирические, теоретические, количественные инструменты, включая анализ широкого перечня релевантных источников – нормативных правовых документов, регулирующих деятельность производственных аптек в странах БРИКС.

Результаты. В исследовании представлены ключевые нормативные правовые акты и документы, проведён их анализ, а также описаны основные положения законодательной базы по организации деятельности в сфере изготовления ЛП. Выявленные особенности определяют потребность в переосмыслении текущего состояния российского регулирования сферы изготовления ЛП. Исследование подчеркивает необходимость совершенствования регуляторных подходов, действующих в России. В сфере изготовления ЛП страны БРИКС могут стремиться к выработке лучших практик и «золотых» стандартов по организации данного социально значимого вида деятельности. Такой подход может привести к созданию единой надлежащей практики изготовления и отпуска ЛП.

Заключение. Авторы исследования считают целесообразным выполнение дальнейшей и более детальной проработки вопросов сближения регуляторных практик как систем здравоохранения, так и фармацевтических отраслей стран-участниц БРИКС. Предложено разработать и сформировать «Дорожную карту» (план мероприятий) по развитию взаимодействия государств-участников БРИКС в области здравоохранения и фармацевтической отрасли. В целях интенсификации интеграционных процессов и выстраивания современной модели общественного здоровья и рынка обращения ЛС, включающего проведение совместных исследований и разработок научными центрами мирового уровня для технологического развития стран межгосударственного объединения (союза).

Для цитирования: Д.С. Юрочкин, Д.Д. Мамедов, С.Э. Эрдни-Гаряев, А.В. Яруткин, В.Л. Багирова, П.С. Гурьянов, О. Лудий, В. Ли. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):172-194. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194

© Д.С. Юрочкин, Д.Д. Мамедов, С.Э. Эрдни-Гаряев, А.В. Яруткин, В.Л. Багирова, П.С. Гурьянов, О. Лудий, В. Ли, 2024

For citation: D.S. Yurochkin, D.D. Mamedov, S.E. Erdni-Garyayev, A.V. Yurutkin, V.L. Bagirova, P.S. Guryanov, O. Ludiy, V. Li. Review of BRICS regulatory practices in the field of drugs compounding. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2): 172-194. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194

Ключевые слова: законодательство; БРИКС; изготовление лекарственных препаратов; разведение (восстановление) лекарственных препаратов; производственные аптеки; экстемпоральные лекарственные препараты; качество лекарственных средств; регуляторная практика; персонализированная медицина; Бразилия; Индия; Китай; Южно-Африканская Республика; Объединенные Арабские Эмираты; Иран; Египет; Эфиопия

Список сокращений: АО – аптечная организация; ВАЗ – внутриаптечная заготовка; ВТО – Всемирная торговая организация; ГЛФ – готовая лекарственная форма; ЕАЭС – Евразийский экономический союз; ЛП – лекарственный препарат; ЛС – лекарственное средство; ЛФ – лекарственная форма; РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты; СОП – стандартная операционная процедура; МО – медицинская организация; ШОС – Шанхайская организация сотрудничества; ФС – фармацевтическая субстанция; ЭЛП – экстемпоральный лекарственный препарат; GMP – Надлежащая производственная практика; НАП – надлежащая аптечная практика.

Review of BRICS regulatory practices in the field of drugs compounding

D.S. Yurochkin¹, D.D. Mamedov¹, S.E. Erdni-Garyaev¹, A.V. Yarutkin²,
V.L. Bagirova², P.S. Guryanov³, O. Ludiy³, V. Li⁴

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Prof. Popov Str., St. Petersburg, Russia, 197022

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
Bld. 2, 8 Petrovsky Blvd, Moscow, Russia, 127051

³ Perm State Pharmaceutical Academy,
101 Ekaterininskaya Str., Perm, Russia, 614990

⁴ Independent Researcher, Beijing, China

E-mail: dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

Received 03 March 2024

After peer review 19 Sep 2024

Accepted 08 Oct 2024

In the formation of a common market within the framework of interstate associations (Unions), the goal of improving the health of the member states population can be achieved, among other things, by providing an unimpeded access to safe, effective and quality medicines (drugs). One of the elements is activities in the field of these drugs compounding. This review has been prepared by authors due to the lack of information in the Russian-language literature on the regulation of this area in the current legal systems of the BRICS countries.

The aim of the work was to analyze the regulatory mechanisms and current approaches to the organization of activities in the field of drugs compounding, presented in the legislation of the BRICS interstate association (Union) member countries, including their structuring (systematization) in order to develop proposals for the convergence of these practices.

Materials and methods. PubMed, Google Scholar, elibrary.ru, and specialized databases of regulatory legal documents of the BRICS countries were used as search resources. The following keywords were used as search keywords: “drug”, “drug product”, “drugs compounding”, “pharmacy organization”, “medical organization”, “compounding”, “drug preparation”, “drug dilution (reconstitution)” in English, Portuguese, Spanish, Chinese, Arabic, Persian and Hindi. The paper uses empirical, theoretical, quantitative tools, including the analysis of a wide list of relevant sources - regulatory legal documents governing the activities of compounding pharmacies in the BRICS countries.

Results. The study presents key regulatory legal acts and documents, analyzes them and describes the main provisions of the legislative framework for the organization of activities in the field of drugs compounding. The identified peculiarities determine the need to rethink the current state of the Russian regulation of the drugs compounding sector. The study emphasizes the need to improve regulatory approaches in Russia. The BRICS countries can strive to develop the best practices and “gold” standards for the organization of this socially important activity in the field of drugs compounding. Such an approach can led to the creation of a unified good practice in compounding and dispensing of drugs.

Conclusion. The authors of the study consider it advisable to carry out a further and more detailed elaboration of the convergence issues of regulatory practices of both health care systems and pharmaceutical industries in the BRICS member states. It has been proposed to develop and form a “Roadmap” (an action plan) for the development of the cooperation between the BRICS member states in the field of health care and pharmaceutical industry in order to intensify integration processes and build a modern model of the public health and drug market, including joint research and development by world-class scientific centers for technological development of the interstate association (Union) countries.

Keywords: legislation; BRICS; manufacturing of pharmaceuticals; Diluting (Reconstitution) of pharmaceuticals; compounding pharmacies; drugs compounding; quality of pharmaceuticals; regulatory practice; personalized medicine; Brazil; India; China; Republic of South Africa; United Arab Emirates; Iran; Egypt; Ethiopia

Abbreviations: PO – pharmacy organization; SP – stock preparation; WTO – World Trade Organization; EEU – Eurasian Economic Union; DF – dosage form; FDF – finished dosage form; RPPs – radiopharmaceutical preparations; SOP – Standard Operation Procedure; MO – medical organization; SCO – Shanghai Cooperation Organization; DS – drug substance; CDP – compounded drug product; GMP – Good Manufacturing Practice; GPhP – Good Pharmacy Practice.

ВВЕДЕНИЕ

Межгосударственное объединение (союз), трансрегиональное партнерство (сообщество) БРИКС (БРИКС+) было основано по инициативе Российской Федерации в июне 2006 года. В 2013 году была принята Концепция участия Российской Федерации (РФ) в объединении БРИКС¹, которая является одним из стратегически значимых направлений внешнеполитической деятельности на долгосрочную перспективу, создан Национальный комитет по исследованию БРИКС. Особое значение среди приоритетных направлений государственной политики РФ и инициатив БРИКС имеет сотрудничество в сфере здравоохранения, охраны здоровья населения, разработки, внедрения новых медицинских технологий и лекарственных средств (ЛС). Согласно указанной концепции, установлены основные цели при развитии взаимодействия и сотрудничества с другими государствами-участниками БРИКС: в сфере фармацевтической промышленности (разработка и производство современных видов ЛС); в области здравоохранения (укрепление систем здравоохранения и расширение доступа населения к качественным, эффективным и безопасным ЛС, вакцинам и другой медицинской продукции).

По состоянию на октябрь 2024 года² в состав БРИКС входят 9 государств: Федеративная Республика Бразилия (Бразилия), Российская Федерация, Республика Индия (Индия), Китайская Народная Республика (Китай), Южно-Африканская Республика (ЮАР, Южная Африка), Объединённые Арабские Эмираты (ОАЭ), Исламская Республика Иран (Иран), Арабская Республика Египет (Египет) и Федеративная Демократическая Республика Эфиопия (Эфиопия). На момент завершения данного исследования, состоялся XVI саммит БРИКС, который проходил с 22 по 24 октября 2024 года в г. Казань (Россия). При этом в статусе стран, приглашённых в состав объединения, значились Королевство Саудовская Аравия, не подтвердившая членство в БРИКС и Аргентинская Республика, отказавшаяся от вступления. На саммите БРИКС в России в 2024 году была предложена новая категория государств, имеющих отношение к БРИКС – 13 государств (Алжир, Белоруссия, Боливия, Вьетнам, Индонезия, Казахстан, Куба, Малайзия, Нигерия, Таиланд, Турция, Уганда, Узбекистан), получивших статус «стран – партнеров БРИКС». По итогам XVI Саммита БРИКС 23 октября 2024 года подписана «Казанская декларация «Укрепление многосторонности для справедливого глобального развития и безопасности»³, согласно которой

поддержано решение Консультативной группы по вопросам Новой промышленной революции о создании семи рабочих групп, в том числе по медицинским приборам и фармацевтике. В декларации приветствуется установление более тесных связей между учреждениями здравоохранения стран БРИКС, отвечающих за санитарно-эпидемиологическое здоровье и благополучие, профилактику инфекционных заболеваний, прозвучал призыв к дальнейшему изучению возможностей для обмена знаниями и экспертным опытом, осуществления совместных проектов в сфере здравоохранения. Отмечается большой вклад с целью установления тесного сотрудничества стран БРИКС в области борьбы с туберкулезом и антибиотикорезистентностью, укрепление потенциала в вопросе профилактики инфекционных заболеваний и других сферах, таких как неинфекционные заболевания, научные исследования и разработки, обмен опытом, в том числе по вопросам народной медицины, цифрового здравоохранения, ядерной медицины, радиофармацевтики (с особым акцентом на укрепление цепочек поставок радиофармацевтической продукции и расширение производства изотопов, а также содействие разработке передовых цифровых решений).

Вышеуказанные направления, в совокупности со стимулированием развития систем здравоохранения, являются гармоничным продолжением выполнения задач по развитию человеческого капитала, установленных в структуре приоритетных направлений Стратегии экономического партнерства БРИКС до 2025 года⁴. На территории стран БРИКС, включая РФ, созданы все необходимые условия для развития научно-технологических компетенций в области производства ЛС, исходного сырья, материалов, оборудования, комплектующих, а также изготовления лекарственных препаратов (ЛП), в том числе и радиофармацевтических ЛП (РФЛП)⁵. Возрастающая и значимая роль уникального межгосударственного объединения (союза) БРИКС регулярно подчеркивается в работах, посвящённых развитию дипломатических отношений России, выступлениях на форумах, саммитов различного уровня и Посланиях Президента РФ к Федеральному Собранию начиная с 2011 года^{6,7} [1].

⁴ Стратегия экономического партнерства БРИКС до 2025 года. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.economy.gov.ru/material/file/636aa3edbc0dcc2356ebb6f8d594ccb0/1148133.pdf>

⁵ Распоряжение Правительства РФ от 07 июня 2023 г. № 1495-р «О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г.». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1301897806>

⁶ Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 22 декабря 2011 г. «Послание Президента РФ Федеральному Собранию». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://kremlin.ru/events/president/news/14088>

⁷ Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 29 февраля 2024 г. «Послание Президента Федеральному Собранию». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50431>

¹ Концепция участия Российской Федерации в объединении БРИКС. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://kremlin.ru/events/president/news/17715>

² Межгосударственное объединение БРИКС. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://brics-russia2024.ru/about/>

³ Казанская декларация «Укрепление многосторонности для справедливого глобального развития и безопасности». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/MUCfWdG0QRs3xfMUiCAmF3LEh02OL3Hk.pdf>

Как показала практика международных организаций региональных и экономических интеграций, при формировании общего рынка ставится цель укрепления здоровья населения государств-членов межгосударственного объединения (союза). Данная цель может достигаться, в том числе, путём обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным ЛС, признания целесообразности проведения скоординированной политики в сфере обращения ЛС с учётом взаимной заинтересованности ввиду того, что ЛП относятся к социально значимой продукции. Одним из элементов в сфере обращения ЛС выступает деятельность в сфере изготовления ЛП, которая имеет высокий потенциал при переходе от учёта «упаковок» – к учёту объёма курсовых назначений при использовании лекарственной терапии, что одновременно способствует как оптимизации ресурсов, так и развитию персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения [2]. Наибольшая потребность среди пациентов педиатрического профиля наблюдается в сегменте жидких пероральных форм, обеспечивающих возрастное дозирование и удобство применения [3]. При этом изготовление ЛП может осуществляться как аптечными организациями (АО), так и медицинскими организациями (МО), что в мировой практике определяется понятием «госпитальные исключения» [4, 5]. Ввиду персонализации дозировок, комбинаций действующих веществ, лекарственных форм (ЛФ) и объёмов фасовки, экстемпоральные ЛП (ЭЛП) относятся к нерегистрируемым видам ЛП.

Изучению различных аспектов обращения ЛС на территории стран БРИКС посвящён ряд работ российских исследователей. С точки зрения особенностей расширенного доступа для незарегистрированных ЛП в рамках сострадательного использования и предоставления терапии в условиях программ раннего доступа, в том числе в странах БРИКС, интерес представляет исследование Омеляновского В.В. и соавт. [6]. В работе отображены подходы ускоренной регистрации и регистрации ЛП при недостаточных клинических данных, описаны практики рассматриваемых стран по программам раннего доступа. Особое значение представляют вопросы обеспечения качества и безопасности ЛС, организации и проведения контроля качества в странах БРИКС. Актуальный обзор текущей совместной деятельности Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), Минздрава России и Минпромторга России о результатах участия в профильных мероприятиях стран БРИКС, в частности в консультациях по обсуждению проекта Меморандума о взаимопонимании и взаимодействии в области регулирования медицинской продукции между

регуляторными органами стран БРИКС, представлен в работе Самойловой А.В. и Кудрявцевой Е.М. [7]. С точки зрения фармацевтической промышленности, особую роль составляют требования к системе качества в структуре Надлежащей производственной практики (GMP) и порядка работы GMP-инспектората, что описано в работе Шестакова В.Н. и Подпружникова Ю.В. [8]. В данном исследовании обобщены международные рекомендации в этой сфере, разработана, утверждена и апробирована дополнительная профессиональная программа переподготовки специалистов «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств – теория и практика GMP-инспектирования / аудита». Также не менее важным вопросом является порядок и принципы систем регулирования цен на зарегистрированные ЛП в странах БРИКС, изучению и выявлению особенностей которых посвящена работа Горина С.Ф. и соавт. [9]. Несмотря на то, что основная группа ЛП отечественного производства представлена воспроизведёнными ЛС, исследователи приходят к выводу, подтверждающему необходимость дальнейшего сотрудничества России с крупными экономическими альянсами – ЕАЭС и БРИКС [10] по вопросам организации производства сырья фармацевтического качества для производства ЛС.

На примере Бразилии были проведены исследования, посвящённые изучению нормативного правового регулирования систем здравоохранения стран БРИКС. Так, например, в работе Белоусова С.А. и Тарасовой Е.А. [11] отмечается опыт страны в развитии современного общественного здравоохранения и создании условий равной доступности к медицинской помощи для всех слоёв населения, выделяя опыт отдельных социальных систем. В свете положений ряда нормативных и судебных актов общего и специального характера в сфере здравоохранения, обеспечения населения ЛП и защиты прав промышленной собственности, вопросы действия патентного права являются одними из решающих при экспорте технологических решений или продуктов. В связи с чем, применительно к фармацевтическим продуктам, ключевые правовые проблемы и пути их решения до и после присоединения одной из стран БРИКС (Бразилии) к Всемирной торговой организации (ВТО) подробно изложены в работе Беликовой К.М. [12]. Говоря о диверсификации партнёрств и интенсификации уже существующих международных контактов, в том числе расширении институциональных партнёрств внутри РФ, ориентацией на углублённое взаимодействие с дружественными партнерами (страны ЕАЭС, БРИКС, Шанхайская организация сотрудничества – ШОС) в контексте настоящего исследования, работа Белова Ф.Д. и Зволинской О.В. представляет результаты мониторинга деятельности

научных центров мирового уровня по приоритетному направлению – «Персонализированная медицина, высокотехнологичное здравоохранение и технологии здоровьесбережения» за 2020–2022 гг. [13].

Отметим и последние работы, посвящённые перспективам совершенствования законодательства об изготовлении ЛП в РФ. Глубокая и стратегически значимая оценка работы в этом направлении представлена руководителем рабочей группы по возрождению производственных аптек при Комитете по охране здоровья Государственной Думы Федерального собрания Российской Федерации, депутатом Государственной Думы VIII созыва, д.м.н., доцентом, заслуженным врачом Республики Татарстан Фарраховым А.З. [14]. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству ЭЛП представлены в работе Шишовой Л.И. и др. [15]. Тем не менее, ввиду недостаточного объёма сведений в русскоязычной литературе о регулировании сферы изготовления ЛП в действующих правовых системах стран БРИКС, мы пришли к заключению, что актуальной целью настоящего исследования является углубление понимания и знаний российских регуляторов, специалистов в области организации здравоохранения, общественного здоровья, фармацевтического дела, а также медицинских и фармацевтических работников в отношении законодательных требований, предъявляемых к АО и МО, осуществляющих деятельность по изготовлению ЛП на территории стран БРИКС, в том числе требований при создании современной, высокотехнологичной инфраструктуры здравоохранения, способной изготавливать необходимые и востребованные виды ЛП из высокотоксичных (опасных) веществ.

Данная работа представляет систематизированную информацию о ключевых особенностях регулирования при осуществлении деятельности по изготовлению ЛП, а также позволяет выработать эффективный перечень первоочередных мероприятий для достижения перспективных и совместных целей содружества стран БРИКС в области развития взаимодействия секторов исследований и разработок ЛС, выстраивания кооперационных связей, охватывающих весь жизненный цикл фармацевтической продукции, между странами межгосударственного объединения (союза) в сфере персонализированной, предиктивной и профилактической медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения, в т.ч. за счёт рационального применения ЛП (прежде всего антибактериальных). Настоящее исследование отвечает одной из ключевых целей сотрудничества РФ в объединении БРИКС – укреплению научно-технологической независимости посредством развития гиперлокальной инфраструктуры здравоохранения в сфере изготовления ЛП, которая также стимулирует внутреннее производство ЛС, медицинских

изделий, техники и оборудования, и тем самым способствует достижению целевых показателей по увеличению товарооборота между государствами межгосударственного объединения (союза). В случае принятия решений о формировании единых принципов и правил обращения ЛС на территории стран БРИКС для формирования общего рынка, результаты работы могут послужить опорой при гармонизации регуляторных подходов для МО и АО при организации деятельности по изготовлению ЛП. Исследование содействует продвижению по пути сближения регуляторных требований об обращении ЛС стран-участниц БРИКС, позволяет углубить понимание и ознакомиться с опытом организации деятельности в сфере индивидуального и мелкосерийного изготовления ЛП разных классов (радиофармацевтических, биологических, биотехнологических, высокотехнологичных и других видов лекарственной терапии). Совместные усилия авторов направлены на выработку сбалансированных предложений для стимулирования исследований и разработки технологий индивидуального изготовления ЛП, персонализированного восстановления (разведения) и внутриаптечной фасовки зарегистрированных ЛП (готовая лекарственная форма – ГЛФ), а также в целом на повышение конкурентоспособности отечественных технологических решений и разработок, ускорение освоения новых компетенций в отечественной фармацевтической отрасли.

Переходя к изучению опыта нормативного правового регулирования изготовления ЛП стран БРИКС, важно отметить, что дальнейшее развитие фармацевтической деятельности с правом изготовления ЛП может рассматриваться с точки зрения различных способов классификации и организации системы лицензирования. На сегодняшний день существует два основных подхода к регулированию производственных аптек:

1. В структуре североамериканского регулирования, где АО разделены на два списка – 503А и 503В, с учётом того, что последние должны соответствовать требованиям GMP, где ряд положений и требований GMP неприменим по отношению к деятельности производственных аптек в связи с особенностями аптечных технологий, применяемыми методиками контроля качества и индивидуализацией фармакотерапии под потребности конкретного пациента.
2. В структуре европейского регулирования, использующей концепцию определения уровней рисков, исходя из которых устанавливаются различные требования к процессам, помещениям, оборудованию, аналитическим методикам, системе обеспечения качества и, соответственно, разделяются требования к разным классам

действующих веществ по уровню их токсичности в рамках системы надлежащих аптечных практик (НАП).

Вышеуказанные модели подробно рассмотрены в предшествующих работах авторских коллективов [16–19], включая российский опыт организации деятельности по изготовлению ЛП [16, 20].

Необходимо отметить, что в подавляющей части стран БРИКС, аналогично российской практике, предусмотрена двухуровневая система образования фармацевтических работников. При этом нами выявлены определённые отличия, которые не являются основным предметом настоящего исследования, не включены в итоговый объём работы, и в связи с чем мы решили упростить восприятие читателем данных особенностей посредством использования в тексте дефиниций «фармацевт» – как специалистов с высшим фармацевтическим образованием, «помощник фармацевта» – как специалистов со средним фармацевтическим образованием, а также их общей совокупности в виде «фармацевтических работников». Кроме того, в странах БРИКС созданы условия для учёта сведений о кадровом обеспечении и трудоустройстве данных специалистов, что организовано в соответствующих государственных реестрах: работники обязаны проходить процедуру аккредитации для получения допуска к фармацевтической деятельности и осваивать периодические программы повышения квалификации, что концептуально также соответствует порядку, принятому в России [21]. В данной работе представлены некоторые ключевые особенности фармацевтического образования и условий допуска специалистов к фармацевтической деятельности. В статье Мандрика М.А. и соавт. подробно изложено состояние образовательных программ, международный опыт и современные тренды в сфере изготовления ЛП как факторов, инициирующих трансформацию фармацевтического образования [22].

Также в целях унификации мы решили использовать дефиниции «госпитальная аптека» – как аптеку, которая является структурным подразделением медицинской организации любой формы собственности, и «общественная аптека» – как аптеку, осуществляющая розничную торговлю (отпуск), прежде всего, в амбулаторных условиях, что также отвечает международному понятийному аппарату.

ЦЕЛЬ. Провести анализ действующих подходов и механизмов регулирования при организации деятельности в сфере изготовления ЛП, представленных в законодательстве стран-участниц межгосударственного объединения (союза) БРИКС, включая их структурирование (систематизацию) для выработки предложений по сближению данных практик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы методологические инструменты: эмпирические, теоретические, количественные. В частности, проведён анализ широкого перечня релевантных источников информации и получены сведения из нормативных правовых документов, регулирующих деятельность производственных аптек в странах БРИКС, что реализовано библиометрическим методом.

Авторами проведён анализ нормативных правовых документов и баз данных Бразилии^{8,9}, Индии¹⁰, Китая^{11,12}, ЮАР^{13,14}, ОАЭ¹⁵, Ирана¹⁶, Египта¹⁷, Эфиопии^{18,19}, доступных в открытых источниках.

Поиск осуществляли по следующим ключевым запросам: «лекарственное средство», «лекарственный препарат», «изготовление лекарственных препаратов», «аптечная организация», «медицинская организация», «компаундинг», «приготовление лекарств», «разведение (восстановление) лекарственных препаратов» на английском, португальском, испанском, китайском и арабском языках.

Для анализа результатов исследований других авторов использованы релевантные источники информации и данные поисковых систем: по биомедицинским исследованиям PubMed, научной электронной библиотеки eLibrary.ru (Национальная электронная библиотека), Академии Google. Для поиска использовали аналогичные ключевые запросы.

Поиск литературы и нормативных правовых документов осуществляли за период с 1900 по 2024 год, выбор периода обусловлен спецификой издания законодательных актов в странах БРИКС. Ключевыми, но не исчерпывающими, критериями признания нормативных правовых документов, законодательных актов релевантными и дальнейшего их рассмотрения было наличие в них положений о (об): регулировании вопросов обращения ЛС,

⁸ Портал президента республики. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gov.br/planalto/pt-br>

⁹ Brazilian Health Regulatory Agency. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://antigo.anvisa.gov.br/>

¹⁰ Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mohfw.gov.in/>

¹¹ Государственное управление регулирования рынка. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.samr.gov.cn/>

¹² National Health Commission of the PRC. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://en.nhc.gov.cn/>

¹³ South African Government. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gov.za/>

¹⁴ The Southern African Legal Information Institute. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.saflii.org/>

¹⁵ UAE Legislation. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/>

¹⁶ The Ministry of Health and Medical Education. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://behdasht.gov.ir/>

¹⁷ Egyptian Drug Authority. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://edaegypt.gov.eg/>

¹⁸ Ethiopian Food and Drug Authority. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.efda.gov.et/>

¹⁹ Ethiopian Legal Information Portal. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.lawethiopia.com/>

организации деятельности МО и АО, особенностях порядка и требований при лицензировании (помещение, оборудование, процессы, персонал и др.), правилах / практиках по изготовлению, контролю качества и отпуску ЛП.

По указанным направлениям и ключевым словам было найдено 1875 источников информации, после исключения невалидных данных, в итоговый обзор вошло 50 наиболее релевантных по отношению к вышеуказанным критериям работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бразилия

В соответствии с Законом Бразилии № 5991 от 17 декабря 1973 г.²⁰, выделяют АО с правом изготовления ЛП и АО ГЛФ.

Осуществление фармацевтической деятельности АО в Бразилии регулируется двумя основными нормативными правовыми документами:

- Решение Коллегиального Совета Национального агентства по надзору за здоровьем Бразилии № 44 от 17 августа 2009 г.²¹ – описывает основные требования к осуществлению розничной торговли ГЛФ и по своему содержанию идентично Правилам надлежащей аптечной практики ЛП (далее – Приказ № 647)²² в России;
- Решение Коллегиального Совета Национального агентства по надзору за здоровьем Бразилии № 44 от 8 октября 2007 г.²³ (далее – НАП Бразилии) – представляет из себя Правила НАП изготовления ЛП.

НАП Бразилии содержит обширный понятийный аппарат, посвященный деятельности по изготовлению ЛП, включая следующие дефиниции: «фармацевтическая помощь», «фармацевтические услуги», «отпуск ЛП», «нормативная документация», «стандартные операционные процедуры» (СОП) [23], «официальная» и «магистральная рецептура» [16], «классифицируемые помещения», «валидация», «верификация» и др.

Приложение № 1 НАП Бразилии структурно и содержательно повторяет основные главы GMP, а также раскрывает особенности, связанные с деятельностью АО в сфере изготовления ЛП. Например, установлены основные положения

и требования в отношении (включая, но не ограничиваясь): помещений производственной аптеки, оборудования и СОП, маркировки исходного сырья и др.

Ключевыми особенностями указанного выше Приложения № 1, применительно к настоящему исследованию, являются:

1. Возможность использования научной литературы при отсутствии необходимой фармакопейной статьи (общей и (или) частной), а также реализовано право АО осуществлять самостоятельную разработку необходимых спецификаций на исходное сырьё, методик контроля качества на ЭЛП.
2. Вода очищенная подвергается полному фармакопейному анализу не реже 1 раза в месяц.
3. Обязательные виды контроля качества для нестерильных ЛФ, изготовленных для конкретного пациента по рецепту, проводятся по показателям: описание, органолептические свойства, средняя масса (объём), pH (если применимо), масса (объём) ЭЛП, масса (объём) полуфабрикатов перед расфасовкой. При этом полный фармакопейный контроль качества таких ЛП осуществляется не реже 1 раза в 3 месяца.
4. Каждая серия ЛП, изготовленных в виде внутриаптечной заготовки (ВАЗ), должна оцениваться по показателям: органолептические свойства; pH (если применимо); средний вес(или)объём;вязкость (если применимо); содержание этанола (если применимо); плотность (если применимо); количественный анализ фармацевтической субстанции (ФС); микробиологическая чистота (если применимо).

При этом АО в обязательном порядке должна обладать технической возможностью, необходимым оборудованием и материалами в целях обеспечения качества изготовленных ЛП в соответствии с вышеуказанными подпунктами. Оценку количественного состава и микробиологической чистоты возможно осуществлять в аутсорсинговой лаборатории (центре) контроля качества ЛС. При изготовлении ВАЗ должен осуществляться документально оформленный внутриаптечный контроль. Минимальный размер отбираемой пробы в целях проведения контроля качества не установлен и должен быть статистически репрезентативным для размера изготавливаемой серии.

Приложение № 2 НАП Бразилии устанавливает требования к изготовлению ЛП с «низким терапевтическим индексом» (порт. Substâncias de Baixo Índice Terapêutico), то есть ЛП, характеризующихся высокой биологической активностью при минимальном изменении

²⁰ Закон № 5991 от 17 декабря 1973 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm?hidemenu=true

²¹ Постановление Коллегиального совета РДЦ № 44 от 17 августа 2009 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao/#/visualizar/28425>

²² Приказ Минздрава России от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420377391>

²³ Постановление Коллегии РДЦ № 67 от 08 ноября 2007 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao/#/visualizar/28030>

дозировки (вальпроевая кислота, аминофиллин, карбамазепин, циклоспорин, клиндамицин и др.). Так, например, в указанном документе установлено требование по использованию наименьшего размера капсул, содержащих ЛП такого вида.

Особо важным является Приложение № 3 НАП Бразилии, которое устанавливает минимальные требования, необходимые для обращения ЭЛП, изготовленных из гормональных ЛС, антибиотиков и цитостатических веществ. Приложением предписывается обязательное наличие различных производственных помещений с воздушным шлюзом для всех классов перечисленных веществ и независимыми системами подачи воздуха (отопление, вентиляция и кондиционирование (ОВиК, HVAC)). Такие помещения должны иметь отрицательное давление по отношению к прилегающим помещениям и спроектированы так, чтобы предотвратить попадание сыпучих веществ в прочие помещения производственной аптеки.

Приложение № 4 НАП Бразилии посвящено изготовлению стерильных ЛФ, которое структурно и содержательно полностью аналогично главе 797 Фармакопеи США. Требования к производственным помещениям по микробиологической чистоте и количеству частиц в воздухе соответствуют требованиям GMP. В этом же документе конкретизируются основные параметры изготовления высокотоксичных ЛП, соответствующие главе 800 Фармакопеи США. Подробный обзор Фармакопеи США в части изготовления ЛП представлен в монографии [16] и статье, посвящённой аптечному изготовлению ЛП в США [17].

Приложение № 5 НАП Бразилии описывает основные требования, установленные для гомеопатических ЛП. Приложение № 6 НАП Бразилии устанавливает требования к процессам восстановления (разведения) ЛП.

Согласно Решения Коллегиального Совета Национального агентства по надзору за здоровьем № 63 от 18 декабря 2009 г.²⁴ изготовление РФЛП осуществляется в госпитальных и общественных производственных аптеках при соблюдении требований радиационной безопасности и правил надлежащей практики производства РФЛП. Допуск к такому виду деятельности осуществляется за счёт прохождения дополнительного профессионального образования.

Индия

При рассмотрении законодательства Индии в состав настоящего исследования не были включены особенности обращения, организации производства и изготовления «традиционных» ЛП, занимающих

значимую часть в структуре индийской системы здравоохранения – Аюрведические, Сиддха и Унани ЛП [24–26].

Согласно п. «f» ст. 3 Закона Индии «О лекарственных средствах и косметике» от 10 апреля 1940 г.²⁵, понятия «производство» и «изготовление» разделены по смыслу, аналогично российскому законодательству об обращении ЛС. В соответствии со ст. 6, 12, 33 и 33-N указанного закона, Центральное Правительство Индии наделено полномочиями по установке правил обращения ЛС. Одним из основных документов выступают «Правила обращения ЛС и косметики» (далее – Правила Индии)²⁶.

Для получения лицензии для открытия аптеки лицензиат должен соответствовать требованиям, предъявляемым к помещениям, оборудованию, квалификации персонала и другим особенностям, изложенным в Приложении № N Правил Индии. При выдаче лицензии для открытия аптеки лицензирующий орган должен учитывать среднее значение выданных или восстановленных лицензий в течение последних трех лет, т.е. возможно применение правила ограничения количества аптек по территориальному признаку.

Согласно ст. 3 Закона Индии «О фармации» от 4 марта 1948 г.²⁷ (далее – Закон о фармации Индии), Центральное Правительство Индии формирует Фармацевтический совет Индии, в полномочия которого входит возможность издавать постановления, соответствующие указанному закону. Основная деятельность по изготовлению ЛП регулируется Правилами надлежащей аптечной практики Индии (далее – НАП Индии)²⁸, утверждённые Фармацевтическим советом Индии.

НАП Индии интерпретирует понятие «изготовление», как – приготовление, смешивание, упаковку или маркировку ЛС или изделия, применяемого: по рецепту на ЛП, выписанному медицинским работником, или по требованию физического лица [18, 19] на безрецептурный ЛП; или с целью осуществления исследований, разработок, включая процессы обучения, проведения клинических испытаний, химического анализа ЛС, но не предназначенного для продажи или отпуска.

Отдельное внимание представляется целесообразным уделить принятым квалификациям фармацевтов в Индии. Согласно Закону о фармации Индии выделяют следующие виды аккредитованных специалистов:

²⁵ The Drugs And Cosmetics Act, 1940. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://indiankanon.org/doc/1891720/>

²⁶ The Drugs and Cosmetics Rules, 1945. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://indiankanon.org/doc/16293633/>

²⁷ The Pharmacy Act, 1948. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://indiankanon.org/doc/549550/>

²⁸ REGD. No. D. L.-33004/99. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pci.nic.in/pdf/Pharmacy%20Practice%20Regulations.pdf>

²⁴ Постановление КРД № 63 от 18 декабря 2009 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2009/rdc0063_18_12_2009.html

1. «Общественный фармацевт» – осуществляет фармацевтическое консультирование и отпуск рецептурных ЛП в общественной аптеке.
2. «Госпитальный фармацевт» – функционирует в рамках АО как структурного подразделения МО, обеспечивает последнюю необходимыми товарами аптечного ассортимента, принимает участие в фармакоэкономическом обосновании выбора лекарственной терапии.
3. «Фармацевт–консультант» – осуществляет фармацевтическое консультирование и отпуск безрецептурных ЛП в общественной и (или) госпитальной аптеке.
4. «Клинический фармацевт» – осуществляет фармацевтическое консультирование, предоставляя пациентам информацию о показаниях, противопоказаниях для применения, мерах предосторожности, особенностях, возможных нежелательных реакциях при применении ЛП, а также способствует охране здоровья, благополучию и профилактике заболеваний с целью оптимизации лечения.

Положения ст. 65 Правил Индии устанавливают, что изготовление ЛП должно осуществляться под наблюдением фармацевта, при этом только он может готовить ЛП, содержащие вещества из Приложений № Н (перечень ЛП, отпускаемых по рецептам) и № Х (например, амфетамин) Правил Индии в соответствии со ст. 8.1 НАП Индии.

Согласно проведённому опросу Индийского института управления и исследований в здравоохранении в Бангалоре [27], показано, что только 66 больниц из 107 следуют рекомендациям FIP/W.H.O. [28, 29] или НАП Индии, что составляет всего 62% от всей выборки.

Всесторонне изучив различные аспекты организации деятельности по изготовлению ЛП, мы пришли к выводу, что регулирование данной деятельности в Индии находится в начальной стадии развития, начавшееся с 2015 года – были приняты НАП Индии, которые установили требования к программам образования, уровням квалификации фармацевтических работников, порядку взаимодействия фармацевтических советов. Кроме того, в Индии существуют различные виды методических руководств от профессиональных ассоциаций, соблюдение которых имеет рекомендательный характер.

Китай

В Китайской Народной Республике изготовлению ЛП посвящены ст. 69–76 Закона от 20 сентября 1984 г. «О контроле над лекарствами» (далее – Закон Китая)²⁹, согласно которым указанный вид

²⁹ Закон Китайской Народной Республики от 20 сентября 1984 г. «О контроле над лекарствами». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm

деятельности может осуществляться исключительно МО. При этом последние должны получить лицензию на изготовление ЛП, являющейся частью медицинской деятельности. К процессам изготовления ЛП допускаются исключительно фармацевтические работники. МО, обладающие лицензией с правом изготовления ЛП, должны разработать и внедрить систему обеспечения качества. При этом замена любого исходного сырья в составе рецепта допускается только по согласованию с лечащим врачом. Кроме того, допускается передача ЭЛП между разными, не связанными между собой МО. Согласно п. 27 приказа Государственного управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая (далее – CFDA) [30] от 31 января 2007 г. № 26³⁰ отпуск изготовленных ЛП допускается пациентам тех МО, в которых они изготовлены, а передача ЭЛП в сторонние МО должна быть одобрена региональным органом здравоохранения. При этом реализация ЭЛП оптовым организациям и АО запрещена.

Исходя из положений ст. 20–27 Правил применения Закона Китая³¹ в стране существует двухуровневый процесс получения лицензии на изготовление ЛП, где прохождению непосредственной процедуры лицензирования предшествует этап инспектирования МО со стороны региональных органов здравоохранения.

В соответствии с приказом CFDA от 22 июня 2005 г. № 20 (далее – Приказ № 20)³² установлен запрет на изготовление: зарегистрированных ЛП; ЛП, содержащих наркотические средства, психотропные и токсические вещества; РФЛП.

Ввиду п. 7, 19–25 Приказа № 20 конкретный состав ЭЛП, изготавливаемых в МО, должен быть зарегистрирован в региональных органах здравоохранения, для чего заполняется специальная форма и направляется в указанные органы государственной власти. Впервые регистрируемые ЭЛП должны пройти клинические испытания на базе МО на не менее, чем 60 пациентах, по окончании которых в региональные органы здравоохранения должен быть предоставлен краткий отчёт о результатах клинических исследований.

В случае стихийных бедствий, эпидемий,

³⁰ Приказ Государственного управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов № 26 от 31 января 2007 г. «О мерах по надзору и управлению обращением лекарственных средств». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.gov.cn/ziliao/fffg/2007-02/15/content_527789.htm

³¹ Правила применения Закона Китайской Народной Республики «О контроле над лекарствами» от 2 марта 2019 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5468873.htm

³² Приказ Государственного управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов № 20 от 22 июня 2005 г. «О мерах по регистрации и управлению препаратами в медицинских учреждениях». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.gov.cn/gongbao/content/2006/content_292146.htm

чрезвычайных ситуаций или клинических случаев, когда в рамках одной провинции [31] отсутствуют необходимые для лечения населения ЛП (дефектура), по распоряжению региональных органов здравоохранения МО разрешено изготавливать и отпускать все виды ЛП без каких-либо ограничений, что установлено в п. 26 Приказа № 20. Изготовление ЛП должно осуществляться по утверждённым СОП, которые подаются вместе со специальной формой при регистрации ЭЛП в региональных органах государственной власти.

Качество изготовленных в медицинских организациях ЛП должно соответствовать Китайской фармакопее³³ и требованиям Надлежащей практики изготовления ЛП в МО, утверждённой приказом CFDA от 13 марта 2001 г. № 27 (далее – НАП Китая)³⁴.

НАП Китая является адаптацией правил GMP применительно к деятельности по изготовлению ЛП, которая устанавливает: персональную ответственность главного врача за безопасность и качество при применении назначенного ЭЛП; необходимость выделения отдельных помещений под изготовление ЛП и запрет на совмещение в одном лице начальника производства и контроля качества; формирование различных производственных зон (помещений) под изготовление ЛП с использованием действующих веществ разных классов и ЛФ; мероприятия по предупреждению перекрестной контаминации; введение классификации чистых помещений, соответствующей требованиям GMP и др.

В целом, НАП Китая схоже с регулированием АО типа 503А в США [16, 17]. Как уже было отмечено выше, изготовление РФЛП без производственной лицензии запрещено в Китае.

Объединенные Арабские Эмираты

ОАЭ – это конституционная федерация, состоящая из семи эмиратов [32]. Процессы лицензирования медицинской и фармацевтической деятельности регулируются Министерством здравоохранения и профилактики ОАЭ (англ. Minister of Health and Prevention; далее – Минздрав ОАЭ) [33], Департаментом здравоохранения Абу-Даби (англ. Department of Health – Abu Dhabi) и Управлением здравоохранения Дубая (англ. The Dubai Health Authority). До 2014 года у каждого органа были отдельные и самостоятельные требования к порядку лицензирования³⁵ и в целом подходов к организации

системы здравоохранения [34], которые к текущему моменту унифицированы, объединены в один свод стандартов и требований, предназначенных для всех специалистов системы здравоохранения, включая фармацевтических работников.

При осуществлении научного поиска нормативных правовых документов, регулирующих сектор здравоохранения на всей территории ОАЭ, было установлено наличие 29 законодательных актов, постановлений исполнительной власти и нормативных требований подведомственных организаций, из которых с 2019 года (активная фаза централизации регулирования) до настоящего момента принято 23^{36,37,38,39,40}.

В ст. 1 Федерального закона ОАЭ № 8 от 19 декабря 2019 г. «О лекарственных средствах, фармацевтической деятельности и фармацевтических организациях»⁴¹ (далее – Закон ОАЭ) установлены основные определения и понятия, используемые в сфере обращения ЛС. Выделим зафиксированное законодательством определение «Фармацевтическая профессия» – профессия (специальности) в области здравоохранения, направленная на улучшение уровня здоровья граждан посредством осуществления фармацевтического консультирования о правильном или оптимальном применении ЛП на основе научных специализированных знаний. Как следует из определения, фармацевтической профессии в ОАЭ отводится системная роль, функции и задачи, отвечающие глубокой интеграции в деятельность сферы здравоохранения, что, с точки зрения российского законодательства, могло бы быть закреплено в законодательстве об основах охраны здоровья граждан как фармацевтическая помощь. Виды фармацевтической профессии определены Порядком реализации Закона ОАЭ (далее – Постановление № 90)⁴², в ст. 22 которого конкретизировано предоставление широкого спектра услуг фармацевтического и клинического консультирования как в техническом, так и научном плане. В отношении квалификации

³⁶ Federal Law on the Public Health. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1456>

³⁷ Federal Law Concerning the Use of the Information and Communications Technology in Health Fields. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1209>

³⁸ Federal Law Concerning Private Health Facilities. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1204>

³⁹ Federal Law Regulating the Practice of the Medical Profession. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1201>

⁴⁰ Federal Law on Veterinary Products. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1207>

⁴¹ Federal Law on Medical Products, Pharmacy Profession and Pharmaceutical Establishments. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1426>

⁴² Cabinet Resolution Concerning the Executive Regulations of Federal Law Concerning Medical Products, Pharmacy Profession and Pharmaceutical Establishments. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uaelegislation.gov.ae/en/legislations/1523>

³³ Национальная фармакопея Китая. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ydz.chp.org.cn/>

³⁴ Приказ Государственного управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов от 13 марта 2001 г. № 27 «Надлежащая практика изготовления лекарственных препаратов в медицинских организациях». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.gov.cn/zhengce/2021-06/30/content_5723541.htm

³⁵ Ministry of Health, Health Authority of Abu Dhabi, & Dubai Health Authority (2014). Healthcare professional qualification requirements 2014, United Arab Emirates: Author. P. 1–123. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.scribd.com/doc/276006215/Healthcare-Professionals-Qualification-Requirements-PQR-2014-1>

фармацевтических работников ст. 6 Постановления № 90 определены требования о необходимости прохождения процедуры допуска к осуществлению фармацевтической деятельности, имеется отсылка на соответствующий порядок. Подвиды фармацевтической профессии (деятельности) или фармацевтических специальностей также определены Едиными квалификационными требованиями к специалистам здравоохранения⁴³ и п. 5.2.2.9.1. нормативного документа DoH^{44,45}. Обратим внимание на наличие в Федеральном законе ОАЭ № 6 от 31 мая 2023 г. «О занятии некоторых медицинских профессий немедицинскими и фармацевтическими работниками»⁴⁶ положений о «практикующих специалистах в области здравоохранения»⁴⁷. Отдельно выделим понятие «уполномоченного («ответственного») фармацевтического работника» – фармацевта, ответственного за качество оказываемых фармацевтических услуг, осуществляемых АО, сведения о котором включаются в состав лицензии на фармацевтическую деятельность.

Изготовление ЛП является видом выполняемых работ, оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность, что установлено пп. «б» п. 1 ст. 22 Постановления № 90. По имеющимся данным, изготовление ЛП осуществляется в 32% аптек ОАЭ [34]. Положениями Закона ОАЭ аптечные организации разделены на общественные и госпитальные, которые относятся к собирательному понятию «фармацевтическое учреждение».

Для получения лицензии на фармацевтическую деятельность как на розничную торговлю, так и на деятельность по изготовлению ЛП, АО должна соответствовать техническим и санитарно-гигиеническим условиям, указанным в постановлении Министра здравоохранения и профилактики ОАЭ № 228 от 13 октября 2023 г. «О технических и санитарно-гигиенических условиях для аптек, изготавливающих лекарственные препараты»⁴⁸ (далее – Постановление № 228). При этом

директором (заведующим) производственной аптекой в обязательном порядке должен быть назначен штатный фармацевт, имеющий соответствующий допуск к осуществлению деятельности и, в том числе, выступающий в качестве ответственного фармацевтического работника. Нами установлено, что аптеки, осуществляющие исключительно розничную торговлю зарегистрированными ЛП, должны отвечать отдельным санитарно-гигиеническим условиям, установленным постановлением Министра здравоохранения и профилактики ОАЭ № 932 от 2012 г. «О санитарно-технических условиях, которые должны соблюдаться в общественных аптеках».

Постановление № 228 устанавливает специализированные определения и понятия для производственных аптек: «Система прослеживаемости ЛП» (требования, предъявляемые к маркировке изготовленного ЛП, которые определяют обязательное наличие серийного номера или неповторяющихся символов для каждого изготовленного ЛП, даты изготовления [месяц и год], указание на категорию изготовленного ЛП [индивидуальный – изготовленный по рецепту или ВАЗ], номер серии [партия], состав, количество доз в упаковке, реквизиты аптеки и номер анализа о качестве [COA] изготовленного ЛП); «Система обеспечения качества производственной аптеки» (внутренняя система требований и правил, разрабатываемых и утверждаемых каждой производственной аптекой, отвечающих действующим нормативным правовым документам, которые позволяют обеспечить надлежащее качество осуществления всех процессов организации деятельности по изготовлению ЛП, включая мероприятия о прослеживаемости после их отпуска); «Запись об исходном сырье» (подробная информация об исходном сырье в составе ЭЛП, в том числе источниках получения, а также ссылки на задокументированные методики качества – срок годности любого исходного ингредиента не может быть меньше «beyond-use date» – BUD ЭЛП); «Запись об изготовлении ЛП» (документальное подтверждение выполнения технологических процессов); «Срок использования» (дата, которую производственная аптека устанавливает для изготовленного ЛП, после которой его применение запрещено – BUD), «Анализ (COA)» (сертификат, содержащий результаты лабораторного анализа изготовленного ЛП), «СОП аптеки» (внутренние стандарты, утверждённые производственной аптекой, которые не должны противоречить действующему законодательству и обязательные для соблюдения всеми сотрудниками производственной аптеки; «Изготовленный (экстемпоральный) ЛП», «Ежегодный отчёт» и др. Для последнего пункта необходимо уточнить, что отчёт должен содержать информацию по каждому изготовленному ЛП: состав

⁴³ Unified Healthcare Professional Qualification Requirements (PQR). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.doh.gov.ae/en/pqr>

⁴⁴ Pharmacist and Pharmacy Technician Scope of Practice. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.doh.gov.ae/-/media/E160783B819C479D90E4DF8BAA108737.ashx>

⁴⁵ Unified Healthcare Professional Qualification. 3rd Version, – 146, – 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dha.gov.ae/uploads/072022/Unified%20Healthcare%20Professional%20Qualification202273235.pdf>

⁴⁶ Federal Law on the Practice of Some Medical Professions by Persons Other Than Physicians and Pharmacists. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dha.gov.ae/uploads/092023/Federal%20Law%20no2023944635.pdf>

⁴⁷ Renewal of a License to Practice as a Pharmacist. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mohap.gov.ae/ar/services/renewal-of-a-license-to-practice-as-a-pharmacist>

⁴⁸ Ministerial Resolution No. (228) of 2023 AD Technical and health conditions for the compound pharmacy, 28 Rabi' al-awwal 1445H-13 October 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dha.gov.ae/uploads/102023/Ministerial%20Decision%20no2023107514.pdf>

действующих веществ и их концентрация на единицу изготовления; сведения об используемом исходном сырье; ЛФ, дозировка и способ применения; описание упаковки; количество изготовленных или произведенных единиц; идентификационный код отслеживания для каждого ЭЛП; сведения об отпуске ЭЛП (при отпуске по рецепту – данные пациента, его идентификационный номер, копия рецепта; при отпуске по требованию МО – наименование МО, копия договора оказания услуг по изготовлению ЭЛП, копия требования МО; сведения о враче и его номер лицензии; отчёт о плане медикаментозного лечения пациента (по запросу) и сведения о пациентах, включая идентификационный номер); сведения о сроке годности и сроке использования ЭЛП; дата отпуска в МО, доставки в МО, время приема ЭЛП, в том числе время приема, на которое влияет время изготовления (что значимо для РФЛП). Ежегодный отчёт должен быть представлен АО в соответствующий отдел Минздрава ОАЭ не позднее 31 января следующего года, следующего за годом, в течение которого осуществлялась деятельность, а также по запросу органа лицензионного контроля.

Выделим, что ЭЛП – это ЛП, полученный (произведенный или изготовленный) в результате сбора или смешивания сырья, материалов, либо изменения качественного или количественного состава действующих веществ (при изготовлении) из ГЛФ, а также отпускаемый производственной аптекой в розничную и оптовую продажу для обращения внутри страны с целью удовлетворения потребностей пациентов по рецепту врача или потребностей МО, в которых он будет использоваться, включая отпущенное сырьё в необработанном (фасовка монокомпонентных доз) или в частично переработанном виде.

Постановлением № 228 уточняется, что госпитальным производственным аптекам или АО, принадлежащим (по форме собственности) к государственным и частным МО, разрешено изготавливать зарегистрированные ЛП («осуществлять технологические операции с зарегистрированными ЛС»). При этом состав изготовленного ЛП должен качественно соответствовать заявленному в регистрационном удостоверении и при условии назначения такого ЛП в соответствии с показаниями к применению, установленными в инструкции по медицинскому применению, утвержденной Минздравом ОАЭ. В таких случаях госпитальной производственной аптеке требуется получить сертификат GMP ОАЭ, аналогичный для производителей ЛС, что предусмотрено ст. 23 Закона ОАЭ, включая требования ст. 88 в части стандартов управления качеством. Процедура инспектирования и сертификации по требованиям GMP ОАЭ осуществляется Департаментом по ЛС Минздрава

ОАЭ. Данные положения необходимо связывать с положениями пп. 1.4.2. ч. 1 Постановления № 228, где установлен механизм, который позволяет МО, в особых случаях и после одобрения уполномоченного органа здравоохранения, заключить договор на оказание услуг с производственной АО на изготовление опытных серий зарегистрированных ЛП, предназначенных для проведения клинических исследований «специального характера», при условии сохранения качественного состава и соответствия показаний к применению такого ЛП инструкции по медицинскому применению, утвержденной Минздравом ОАЭ. В таких случаях требуется наличие заключенного договора между МО и производственной АО, а также обращение в компетентный орган здравоохранения ОАЭ за разрешением (запрос на одобрение). В составе обращения (запроса на одобрение) требуется обоснование причин заключения договора и описание когорты пациентов, в отношении которых ожидается получить терапевтические или фармакоэкономические преимущества исходя из их плана лечения. При этом в договоре, заключённом между МО и производственной АО, должен быть прописан механизм и требования к перевозке, транспортировке и хранению ЭЛП в соответствии с нормативными актами, регулирующими данные требования. Мы полагаем, что речь идёт о необходимости соответствия стандарту надлежащей практики хранения, распределения, транспортировки и перевозки (дистрибуции) ЛС на территории ОАЭ, стран сотрудничества Персидского залива, процедура выдачи сертификата соответствия которого осуществляется Министерством здравоохранения и профилактики ОАЭ⁴⁹, в порядке, установленном постановлением Министра здравоохранения и профилактики ОАЭ № (22)⁵⁰ от 15 февраля 2022 г. По требованиям Постановления № 228 производственная АО несёт ответственность за качество ЭЛП, а МО несёт ответственность за проверку стабильности, безопасности и эффективности ЭЛП. Таким образом, медицинские работники, выписывающие рецепт или требование МО на ЭЛП, разделяют с фармацевтическими работниками ответственность по обеспечению безопасности подбора дозы и при приёме изготовленного ЛП, а также в случае возникновения побочных реакций, эффектов или любых симптоматических отклонений у пациента, обязаны информировать Минздрав ОАЭ.

⁴⁹ Issue a Certificate of Compliance with the good Practice Standards of a Pharmaceutical Establishment. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mohap.gov.ae/ar/services/issue-a-certificate-of-compliance-with-the-good-practice-standards-of-a-pharmaceutical-establishment>

⁵⁰ Ministerial Resolution No. (22) of 2022 AD regarding the regulation of the transportation, storage and distribution of medical products or raw materials used in their manufacture. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dha.gov.ae/uploads/082022/Ministerial%20Decision%20no2022856380.pdf>

На наш взгляд, данный механизм является наиболее значимым и перспективным для обеспечения ЛП пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями.

На текущий момент изготовление зарегистрированных ЛП полностью запрещено для производственных аптек в РФ, а описанный в предыдущем абзаце «контрактный» механизм или модель определения уровней риска ЛП не реализованы в законодательстве. Хотя при изготовлении и отпуске по рецептам на ЛП монокомпонентных ЭЛП, содержащих монокомпонентные ФС, без каких-либо вспомогательных веществ, прошедшие процедуру измельчения и внутриаптечной фасовки (например, порошок стрептоцида, глюкозы и др., в стандартных рецептурных формулировках «*da tales doses numero*»), а также при отпуске по требованиям МО ГЛФ, прошедших процедуру внутриаптечной фасовки (процедура нарушения первичной упаковки), также не изменяется качественный и количественный состав зарегистрированного ЛС.

Важно обратить внимание на технические условия п. 1.1.3. ч. 1. Постановления № 228, согласно которым производственные аптеки могут изготавливать и отпускать безрецептурные ЛП в объёме, рассчитанном в соответствии со среднемесячным количеством изготовленных ЛП по рецептам врачей и требованиям МО за 3 предыдущие месяца. Условием для изготовления и отпуска безрецептурного ЭЛП (требование физического лица) [18, 19] также является должное соблюдение всех технических и санитарно-гигиенических условий Постановления № 228 с выполнением требований по отпуску безопасного и качественного ЭЛП в пределах установленного предельного срока использования ЛП (BUD). В этом же пункте установлены важные с точки зрения научного обмена и повышения доступности ЭЛП элементы нормативного правового регулирования:

- производственным АО запрещено изготавливать рецептуры, по которым отсутствуют научные данные или фармакопейные статьи в утверждённых в ОАЭ фармакопеях согласно ст. 1 ч. 1 Закона ОАЭ;
- кроме того, в случае, если фармацевту известна практика другой производственной АО в отношении выписанного ЭЛП, то допустимо использовать референтные рецептуры (прописи) другой производственной АО, а также те составы ЭЛП и ЛФ, одобренные для применения МО или органом государственной власти при условии, что между производственными АО имеется подписанное соглашение о неразглашении или договор о раскрытии полной информации о составе рецептуры (прописи),

имеющихся регламентах, СОП и необходимой документации по её изготовлению, методиках контроля качества, а также сведений о безопасности применения, включая условие, при котором данным производственным АО не были выданы предупреждающие письма или наложены ограничительные меры со стороны компетентного органа здравоохранения в референтом штате ОАЭ. В отношении данного механизма, согласно Постановлению № 228, Минздрав ОАЭ оставляет за собой право определить уровень своей ответственности за физическую, территориальную и ценовую доступность по обеспечению безопасными и качественными ЭЛП.

Общие требования к производственным аптекам установлены согласно ч. 2 Постановления № 228, из которых, помимо вышеуказанных требований, ключевыми выступают:

- п. 2.4. свидетельствует о том, что производственным АО запрещено изготавливать ЛП в форме трансдермальных терапевтических систем, ЛП растительного происхождения, дозированные аэрозоли, а также порошковые и сухие смеси для ингаляций, за исключением случаев, когда установлен дефицит или дефектура в отношении зарегистрированных ЛП;
- п. 2.8. определяет, что все рецептуры (прописи) должны быть изготовлены в соответствии с требованиями действующих фармакопей и должны соответствовать документам обеспечения качества АО;
- п. 2.9. устанавливает, что исходное сырьё, используемое при изготовлении ЛП, должно: быть одобрено уполномоченным органом здравоохранения ОАЭ, иметь оставшийся срок годности не менее двух третей от общего срока годности, подвергаться контролю не реже 1 раза в год в аккредитованной лаборатории;
- п. 2.18. определяет условия хранения сырья и готовой продукции, которые должны отвечать требованиям действующей фармакопеи или инструкциям производителя.

Главой «Общие требования» Постановления № 228 к производственным АО определяются положения, что для осуществления фармацевтической экспертизы рецептов на ЛП и требований МО, проверки медицинских назначений, производственная аптека обязана использовать актуальную научную литературу, в том числе сведения о действующих веществах в структуре документации на зарегистрированные ЛП, отразив использование данных в документах системы обеспечения качества, как механизм (регламент) производственной АО. Также в документах системы обеспечения качества производственной АО должен быть отражен

механизм, утверждённый уполномоченным («ответственным») фармацевтическим работником, предусматривающий отзыв изготовленного ЛП или серии ЭЛП из обращения в соответствии с руководством по фармаконадзору, утверждаемым Минздравом ОАЭ.

Постановление № 228 состоит из 9 частей с приложениями, однако в своей содержательной части не является самостоятельной НАП изготовления и отпуска ЛП, определяет общие требования и технические условия для осуществления деятельности по изготовлению ЛП. Мы пришли к выводу, что, с точки зрения норм при организации фармацевтической деятельности с правом изготовления ЛП, вышеописанная система отчасти сопоставима с подходами в действующем законодательстве России, где Приказ № 647 распространяется исключительно на розничную торговлю ЛП и игнорирует особенности деятельности по изготовлению ЛП в АО. При этом основные положения и конструкция Постановления ОАЭ № 228 в высокой степени сопоставимы с действующими в России Правилами изготовления и отпуска ЛП⁵¹, за исключением отдельных положений, позволяющих производственным АО изготавливать зарегистрированные ЛП при соблюдении требований GMP. Таким образом, данная модель регулирования производственных АО в ОАЭ в высокой степени соответствует модели, реализованной в США.

Южная Африка

Аптечное изготовление ЛП в ЮАР осуществляется на основании Закона ЮАР «О лекарственных средствах и связанных с ними веществах» № 101 от 1965 г.⁵², где деятельность АО должна соответствовать Закону ЮАР «Об аптечных организациях» № 53 от 1974 г.⁵³ [35], исходя из положений которого все фармацевтические работки и АО должны соблюдать Правила надлежащей аптечной практики ЮАР (далее – НАП ЮАР)⁵⁴.

НАП ЮАР в своей преамбульной части гармонизирована с концепцией фармацевтической помощи, принятой в Европейском союзе, как совокупности фармацевтических услуг, а также раскрывает роль фармацевтических работников в общественном здравоохранении ЮАР.

⁵¹ Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1301699481>

⁵² Medicines and Related Substances Act 1965. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.saflii.org/za/legis/consol_act/marsa1965280/

⁵³ Pharmacy Act 1974. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.saflii.org/za/legis/consol_act/pa197498/

⁵⁴ Rules relating to good pharmacy practice. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.saflii.org/za/legis/consol_reg/rrtgp362/

В целом, НАП ЮАР представляет из себя обширный документ, посвящённый всем аспектам фармацевтической деятельности АО, включая требования к системе обеспечения качества, применительно к производственным аптекам документ содержит следующие разделы со своими особенностями:

1. Изготовления всех видов стерильных ЛФ:
 - при соблюдении требований GMP к производству стерильных ЛС;
 - с возможностью ретроспективного микробиологического контроля ЭЛП.
2. Восстановления (разведения) нетоксичных парентеральных ЛФ:
 - при наличии ламинарного шкафа.
3. Изготовления и восстановления (разведения) парентеральных цитостатиков:
 - при наличии как минимум бокса биологической безопасности 2 класса и единообразии правил для АО и МО;
 - с соблюдением требований к защитной одежде и надлежащей очистке;
 - с прохождением дополнительного обучения в области работы с токсичными веществами для персонала.
4. Изготовления нестерильных ЛФ:
 - как минимум под наблюдением фармацевта.
5. Внутриаптечной фасовке зарегистрированных ЛП:
 - при соблюдении правил GMP, в части первичной упаковки ЛП, и правил надлежащей дистрибьюторской практики, согласно требованиям хранения и транспортировки.

В соответствии с НАП ЮАР изготовление РФЛП в АО осуществляется согласно требованиям GMP к производству радиофармацевтических ЛП и стерильных ЛС.

Описанная система нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП сопоставима с таковой в США [16, 17].

Эфиопия

Приступая к обзору нормативного правового регулирования изготовления ЛП в Эфиопии необходимо отметить, что ее структура управления здравоохранением опирается в своих базовых установках на североамериканский опыт государственного управления, как с точки зрения существования единого мегарегулятора с аналогичным названием (англ. Ethiopian Food and Drug Authority), так и с точки зрения публикации разъясняющих документов в виде руководств [16, 36].

В Эфиопии обращение ЛС регулируется Прокламацией № 1112 от 28 февраля 2019 г.⁵⁵, согласно

⁵⁵ Proclamation No. 1112/2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fmhaca.gov.et/wp-content/uploads/2020/06/Food-and-Medicine-Administration-Proclamation-1112.pdf>

ст. 34 которой изготовление ЛП осуществляется из ЛС. Несмотря на то, что по тексту указанной прокламации отсутствует запрет на изготовление парентеральных ЛФ, авторам настоящего исследования не удалось установить какие-либо нормативные правовые акты, регулирующие указанный вид деятельности, что также можно проследить по данным научных публикаций, посвященных аптечному изготовлению ЛП в Эфиопии [37–40].

Вместе с тем, в 2022 г., ныне не существующим Управлением по контролю за ЛС Эфиопии, было выпущено Руководство по надлежащей практике компаундирования⁵⁶. В его вводной части декларировалось, что изготовление ЛП в виде ЛФ для местного применения является обычной практикой АО и МО. Для последних в документе фрагментарно повышались требования к необходимой системе обеспечения качества, помещениям, маркировке, персоналу, оборудованию, документации, исходному сырью.

В 2020 году Минздравом Эфиопии издано состоящее из трёх глав Национальное руководство по командированию дерматологических ЛП⁵⁷, также распространяющее свое действие на АО и МО. Первая глава описывает предпосылки создания документа, вторая посвящена непосредственному регулированию деятельности по изготовлению ЛП и является прямым переводом положений Фармакопеи США для нестерильных ЛФ (аптеки типа 503А) [16, 17], третья – содержит перечень рецептур дерматологических ЭЛП с указанием состава и предложенной методикой их изготовления.

Авторам настоящего исследования не удалось установить в доступных источниках информации данные о наличии в Эфиопии инфраструктуры и нормативных правовых документов относительно деятельности по изготовлению РФЛП.

Иран

В Иране главным регулятором в отношении фармацевтического рынка и обращения ЛС является Министерство здравоохранения и медицинского образования (англ. Ministry of Health and Medical Education, далее – Минздрав Ирана), его исполнительными органами являются: Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами Ирана (англ. Food and Drug Administration Of Iran, далее – IFDA) и Верховный совет медицинского страхования (SCoHI) [41]. Согласно последним статистическим данным IFDA, в Иране насчитывается около 11 036 функционирующих аптек, из которых 10 028

относятся к общественным, остальные являются госпитальными⁵⁸.

Фармацевтическая правовая база в Иране разделена на 5 отдельных уровней: конституциональный; долгосрочное и среднесрочное планирование, включая соответствующее законодательство; законодательство в сфере фармацевтики; подзаконные нормативные правовые акты; международные правила и соглашения [42]. Отметим общие элементы системы регулирования обращения ЛС Ирана, релевантные для цели настоящего исследования:

1. Согласно ст. 3 Закона Ирана «О медицинских, фармацевтических, пищевых и питьевых продуктах» (далее – Закон Ирана) и последующим поправкам, импорт, экспорт, продажа и покупка ЛС без получения лицензии от Минздрава Ирана запрещена, гл. 4 определены требования к производству и импорту.
2. IFDA реализует полномочия по регистрации ЛС и ведет соответствующий государственный реестр⁵⁹.
3. В определённой части можно сказать, что аналогом перечня Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ является Список лекарственных средств Ирана (далее – IML)⁶⁰, который формируется и пересматривается Комитетом по отбору лекарственных средств Ирана (IDSC), который является частью IFDA и имеет в своем составе фармацевтических работников [43].
4. Закон Ирана ограничивает производство, импорт, распространение и назначение ЛП, не включённых в IML, при этом согласно Закону Ирана «О центрах неотложной фармацевтической помощи» (EPC) существует механизм для предоставления ЛС, не включённых в IML, в случаях возникновения дефицита (дефектуры) одобренных ЛП или для лечения пациентов по жизненным показаниям. В таких случаях ст. 2 Закона предусмотрено, что врач и пациент должны подписать согласие на то, что они понимают риск возможного отсутствия эффективности при применении таких ЛП и (или) возникновения определённого объема побочных эффектов.
5. В дополнение к розничной наценке на ЛП, АО Ирана имеют право устанавливать дополнительную плату за отпуск ЛП⁶¹.

⁵⁸ Министерство здравоохранения. Организация по контролю за продуктами питания и лекарствами. Дело аптек. 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov.ir/>

⁵⁹ IFDA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov.ir/> روش‌ک‌ی‌ی‌و‌ر‌ا‌د‌ی‌م‌س‌ر‌ت‌س‌ر‌ه‌ف‌/‌و‌ر‌ا‌د‌ی‌ا‌ه‌-‌ک‌ن‌ی‌ل‌

⁶⁰ Там же.

⁶¹ Principles notified by the Food and Drug Organization under No. 57412/655 dated 17/06/2019 «Notification of instructions on how to obtain the tariff for pharmaceutical services in the year 1400». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://arakmu.ac.ir/vcf/fa/news/18004/> د‌ی‌ج‌ت‌ر‌ا‌ظ‌ن‌م‌-‌و‌ز‌ل‌-‌ه‌ن‌ا‌خ‌و‌ر‌ا‌د‌ر‌د‌ی‌و‌ر‌ا‌د‌ت‌ا‌م‌د‌خ‌-‌ه‌ف‌ر‌ع‌ت‌/‌ه‌ن‌ا‌خ‌و‌ر‌ا‌د‌ر‌د‌ی‌ن‌ف‌-‌ل‌و‌ئ‌م‌-‌ز‌ا‌س‌و‌ر‌ا‌د‌ل‌ا‌ع‌ف‌-‌ر‌و‌ض‌ح‌ر‌ب‌

⁵⁶ Good Pharmaceutical Compounding Laboratories. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ethiopianreview.com/pdf/001/Labcomp.pdf>

⁵⁷ Ministry of Health-Ethiopia. National guideline for compounding of dermatological preparations. – 2020.

6. На основании Закона Ирана «О поставках лекарственных средств» в случае отсутствия интереса со стороны частного сектора для инвестирования и открытия АО в удалённых и неблагополучных районах, Минздрав Ирана обязан предоставлять соответствующие ЛП через подведомственные МО с целью обеспечения доступности ЛП.
7. Иран не присоединился к ВТО и не подписал соглашение о торговых аспектах защиты прав интеллектуальной собственности [44], однако, принял соглашение Всемирной организации интеллектуальной собственности и принял Закон «О патентах, промышленных образцах и регистрации товарных знаков»⁶².

Согласно Закону Ирана, аптека – это учреждение здравоохранения, которое осуществляет отпуск ЛП и оказывает различные фармацевтические услуги населению. Согласно ст. 2 вышеуказанного закона, исполнение всех регуляторных требований, предъявляемых к АО, должно контролироваться только ответственным должностным лицом (фармацевтом).

Согласно ст. 4 Закона Ирана «О фармации» (далее – Закон о фармации Ирана) [42] конкретизированы виды услуг общественных аптек, при этом каждому квалифицированному фармацевтическому работнику разрешается получить только одну лицензию на аптеку. В состав фармацевтических работников включается неквалифицированный фармацевтический персонал («фармацевты-техники»), в отношении которых законодательством не устанавливаются какие-либо требования о необходимости прохождения программ фармацевтического образования и (или) получения допуска к осуществлению фармацевтической деятельности, при этом неквалифицированный фармацевтический персонал проходит обучение непосредственно на рабочем месте. Длительность программ высшего фармацевтического образования составляет 5,5 лет⁶³.

Закон о фармации Ирана определяет ограничения о максимально возможном количестве аптек по территориальному признаку от количества городского или сельского населения.

Обязанности фармацевта установлены ст. 25 Закона о фармации Ирана, где в том числе представлены: выполнение технологических операций по внутриаптечной фасовке ЛС; изготовление и отпуск ЛП, в том числе галеновых.

Кроме того, ст. 33 Закона о фармации Ирана определяет минимальные площади для АО, в том числе круглосуточных, а также условия хранения.

Нами установлены исследования, в которых различными иранскими авторами неоднократно отмечались проблемы необходимости повышения уровня безопасности и защиты здоровья медицинских и фармацевтических работников, задействованных в изготовлении ЛП. Также необходимо отметить проблему негативного влияния цитотоксических ЛП на медицинский персонал при осуществлении деятельности по восстановлению (разведению) ЛП и отсутствие специализированных АО, которые осуществляли бы изготовление ЛП из высокотоксичных и опасных веществ [45, 46]. Мы отмечаем существенные технические ограничения доступности открытых источников и нормативной правовой документации Ирана по изучаемому вопросу, сложности в переводе с персидского языка (фарси) [47], недостаточный уровень представленности в открытом доступе нормативных правовых документов Минздрава Ирана и IFDA, включая блокировку доступа к ряду ресурсов в сети «Интернет», в том числе через виртуальные частные сети (VPN). Вместе с тем, проанализировано актуальное исследование [48], которое свидетельствует об опыте иранских фармацевтов по созданию первой производственной аптеки при МО Ирана по изготовлению ЛП, отвечающей принципам GMP, а также глав 797 и 800 Фармакопеи США. В работе описываются основные этапы создания современной, высокотехнологичной аптечной инфраструктуры, включая строительство чистых помещений, принятые подходы к управлению человеческими ресурсами, выстраивание процессных принципов системы обеспечения и контроля качества, разработку и внедрение СОП, документирование и процессы автоматизации. Исследование ссылается на два стандарта (недоступны в открытых источниках), которые регулируют спецификации в отношении чистых помещений для изготовления цитотоксических ЛП, установленные требования к размещению помещений либо в структуре госпитальной аптеки, либо в непосредственной близости от отделения по введению инъекционных ЛП для химиотерапии (кабинет централизованного разведения (восстановления) ЛП в рамках лицензии на медицинскую деятельность [16]). Кроме того, в статье постулируется наличие руководящих принципов управления службами химиотерапии, принятыми Минздравом Ирана, которые предусматривают необходимость наличия такой инфраструктуры в каждой МО, имеющей отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтические) с 12 и более койками.

В русскоязычной литературе мы установили наличие исследования фармацевтического сектора Ирана, которое отражает стояние и перспективы рынка, но также ограничено ссылками на первоисточники регуляторной

⁶² Patents, Industrial Designs and Trademarks Registration Act. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.wipo.int/wipolex/en/details.jsp?id=7706>

⁶³ Pharmacy Education and Regulations in Iran. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://irimc.org/en/Regulations/Pharmacy-Education>

осуществлению деятельности в сфере изготовления ЛП, применяемых в регуляторных системах стран-участниц межгосударственного объединения (союза) БРИКС. Это исследование не имеет аналогов в отечественной и зарубежной литературе. В исследовании представлены ключевые нормативные правовые акты и документы, проведён их анализ и описаны основные положения законодательной базы по организации деятельности производственных аптек. Полученные результаты исследования определяют потребность в переосмыслении текущего состояния российского регулирования сферы изготовления ЛП. Работа подчёркивает необходимость разработки и внедрения единой, гармонизированной надлежащей практики изготовления и отпуска ЛП, применимой в отношении любого из видов изготавливаемого ЛП, типа ЛФ, осуществления внутриаптечной фасовки и восстановления (разведения) зарегистрированных ЛП как в рамках фармацевтической, так и медицинской деятельности, в том числе в формате «госпитальных исключений». Внедрение единственно отсутствующего на текущий момент элемента системы надлежащих практик особо значимо при достижении установленных в Российской Федерации национальных целей развития здравоохранения согласно проекту «Новые технологии сбережения здоровья» – переход к современным, передовым практикам освоения критических технологий персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рационального применения ЛП, использования генетических, биомедицинских данных и технологий, освоения изготовления биомедицинских клеточных продуктов и продуктов тканевой инженерии, которые представляют высокий интерес для медицинской и фармацевтической науки.

В сфере изготовления ЛП страны БРИКС могут стремиться к выработке лучших практик и «золотых» стандартов по организации соответствующего социально значимого вида деятельности, регулирования и доступности ЭЛП. Принцип союза БРИКС изначально не навязывает своим членам тот или иной путь государственного управления и нормативного правового регулирования, но стремится к повышению качества и уровня жизни граждан стран-участниц. В этом смысле отсутствует необходимость тотальной гармонизации или унификации регулирования деятельности в сфере изготовления ЛП, но имеет смысл в изучении лучших практик в этой области в странах БРИКС, их освещения и внедрения, а для органов управления БРИКС – стремиться к достижению высоких показателей стран-участниц объединения: организации, регулирования, доступности, инновационности ЭЛП. Такой подход может привести к созданию

единой НАП, но не требует этого в текущий момент в связи с необходимостью фокусировки на основных параметрах обращения ЛС. Изучение лучших практик и выработка «золотых» стандартов может стать задачей научного центра мирового уровня. В такие практики и стандарты могут войти:

- бразильский опыт использования научной литературы при отсутствии необходимой фармакопейной статьи, а также право АО осуществлять самостоятельную разработку необходимых спецификаций на исходное сырьё, методик контроля качества на ЭЛП;
- опыт Индии, когда Центральное Правительство Индии формирует Фармацевтический совет;
- опыт ОАЭ, который позволяет изготавливать зарегистрированные ЛП только в случаях, когда не осуществляется изменения их качественного состава;
- количественные показатели доступности ЭЛП жителям страны и др.

Учитывая, что к текущему моменту имеется информация о проявленном интересе к деятельности объединения дополнительных 34 стран (обсуждается создание государств – партнёров БРИКС), перед РФ, председательствующей в этом году в БРИКС, стоит задача по содействию наиболее быстрой интеграции новых стран-участниц во все механизмы объединения. С точки зрения повышения эффективности взаимодействия представителей стран БРИКС в сфере здравоохранения и фармацевтической отрасли, мы отмечаем наличие действующих в России национальных медицинских исследовательских центров, которые определены в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 22 июня 1993 г. № 939 и п. 2 ст. 5 Федерального закона от 23 августа 1996 г. № 127-ФЗ, деятельность которых, согласно приоритетам научно-технологического развития Российской Федерации и направлениям освоения важнейших наукоёмких технологий, предусмотрена Указом Президента РФ от 18 июня 2024 г. № 529, а также нацелена на исследования и разработки в области превентивной и персонализированной медицины, обеспечение здорового долголетия, развития высокотехнологичного здравоохранения, технологий здоровьесбережения, разработки ЛС. Также возможен формат по инициации процесса создания научно-образовательного центра мирового уровня в сфере изготовления ЛП, организуемого на основе интеграции образовательных организаций высшего образования, научных организаций и их кооперации с организациями, действующими в реальном секторе экономики. В целом, результаты настоящего исследования обуславливают потребность дальнейшей углубленной проработки вопросов сближения регуляторных практик как систем здравоохранения, так и фармацевтических отраслей стран-участниц БРИКС, в том числе в части клинических исследований,

инспектирования и регистрации ЛС, производства и изготовления ЛП, в том числе в части радиохимии и радиационной безопасности.

Другим перспективным направлением взаимодействия является гармонизация требований фармакопей стран-участниц объединения – это проведение обмена опытом изготовления ЭЛП и анализ номенклатуры наиболее востребованных для изготовления ЭЛП между странами-участницами, что также будет способствовать обеспечению единообразия подходов и требований к качеству изготавливаемых в условиях аптек ЛС. Отвечая целям и задачам Концепции участия РФ в объединении БРИКС, результаты настоящего исследования ставят вопрос о необходимости разработки и формирования «Дорожной карты (плана мероприятий) по развитию взаимодействия государств-участников БРИКС в области здравоохранения и фармацевтической отрасли», которая могла бы стать основой

для создания (расширения деятельности существующих центров) в форме национального фармацевтического исследовательского центра или научного центра мирового уровня в целях выполнения функций по содействию наиболее быстрой интеграции и выстраивания современной модели общего рынка ЛС, проведения совместных исследований и разработок для технологического развития стран межгосударственного объединения (союза). Реализация вышеуказанных предложений направлена на достижение поставленных национальных целей, установленных в Указе Президента РФ от 07 мая 2024 г. № 309, а их рассмотрение рекомендовано Правительству Российской Федерации при формировании «Единого плана по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Путин В.В. Россия и меняющийся мир // Государственная служба. Вестник Координационного Совета по кадровым вопросам, государственным наградам и государственной службе при полномочном представителе Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе. – 2012. – № 1. – С. 99–117.
- Наркевич И.А., Медведева Д.М., Немятых О.Д., Кузнецова П.В., Трушников И.О. Аптечное изготовление лекарственных препаратов в России: анализ открытых конкурентных закупок и перспективы сегмента // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 4. – С. 64–74. DOI: 10.17116/medtech20234504164
- Кузнецова П.В., Наркевич И.А., Медведева Д.М. Оценка применения лекарственных препаратов аптечного изготовления в педиатрии (обзор литературы). Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения: Материалы XIII ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2024. – С. 82–92.
- Мамедов Д.Д. Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвящённой 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64–69.
- Мельникова Е.В., Меркулов В.А., Меркулова О.В. Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 29–41. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41
- Омельяновский В.В., Рукавицына Н.П., Мухортова П.А., Кингшотт А.А., Зинадинов С.И., Харитонов А.Г., Минакова Е.И., Крехтунова Л.О., Барышева В.О. Программы раннего доступа лекарственных препаратов: опыт БРИКС, Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки // Медицинская этика. – 2023. – № 4. – С. 7–15.
- Самойлова А.В., Кудрявцева Е.М. Организация и проведение контроля качества лекарственных средств в новых условиях // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 4. – С. 6–16.
- Шестаков В. Н., Подпружников Ю.В. Актуальные вопросы подготовки инспекторов GMP // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 2. – С. 196–200.
- Горин С.Ф., Парфейников С.А., Габриелян Н.В., Кошель М.С. Изучение и выявление особенностей

- систем регулирования цен на лекарственные препараты в странах Европейского Союза, БРИКС и СНГ // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 731–731.
10. Зурнаджянц Ю.А., Близняк О.В. Перспективы стратегического партнерства стран ЕАЭС и БРИКС в фармацевтической индустрии // Наука Красноярья: экономический журнал. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 22–43. DOI: 10.12731/2070-7568-2024-13-1-224
 11. Белоусов С.А., Тарасова Е.А. Правовое регулирование системы здравоохранения Федеративной Республики Бразилия // Вестник Университета имени О.Е. Кутафина. – 2023. – № 6(106). – С. 132–141. DOI: 10.17803/2311-5998.2023.106.6.132-141
 12. Беликова К.М. Действие патентного права Бразилии применительно к фармацевтическим продуктам: правовые проблемы и пути их решения до и после присоединения страны к ВТО // Право и политика. – 2019. – № 7. – С. 1–12. DOI: 10.7256/2454-0706.2019.7.29922
 13. Белов Ф.Д., Зволинская О.В. Научные центры мирового уровня по приоритетному направлению «Персонализированная медицина, высокотехнологичное здравоохранение и технологии здоровьесбережения»: мониторинг результатов деятельности за 2020–2022 гг. // Управление наукой и наукометрия. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 811–835. DOI: 10.33873/2686-6706.2023.18-4.811-835
 14. Фаррахов А.З. Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 380–385. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385
 15. Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстенпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 386–399. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399
 16. Наркевич И.А., Фисенко В.С., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Эрдни-Гаряев С.Э., Лешкевич А.А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями: Монография. – Санкт-Петербург: Медианапир, 2023. – 292 с.
 17. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э., Голант З.М., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155
 18. Эрдни-Гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Зеликова Д.Д., Голант З.М., Фисенко В.С., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор). Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109
 19. Эрдни-Гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Зеликова Д.Д., Голант З.М., Фисенко В.С., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Особенности организации деятельности (обзор) // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590
 20. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Фисенко В.С., Алехин А.В., Наркевич И.А. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192
 21. Фисенко В.С., Соломатина Т.В., Фаррахов А.З., Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Голант З.М. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 4. – С. 29–42.
 22. Мандрик М.А., Садковский И.А., Король Л.А., Егорова С.Н., Краснюк И.И., Быков А.В. Развитие экстенпорального изготовления лекарственных препаратов как иницирующий фактор трансформации фармацевтического образования: международный опыт и современные тренды // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 419–436. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436
 23. Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А., Шмальц М.А. Разработка алгоритма составления стандартной операционной процедуры (СОП) в условиях производственных аптек // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – № 2(28). – С. 48–55. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.17.53.007
 24. Матвеев С.А. Традиционная индийская медицина и её профилактическое значение в современном мире // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 7–8. – С. 32–36. DOI: 10.17816/2072-2354.2014.0.7-8.32-36
 25. Котова Н.И. «Возрождение» традиционной индийской медицины в XIX–XX вв.: феномен «современной» Аюрведы // Сибирские исторические исследования. – 2018. – № 4. – С. 218–237.
 26. Sharma A.K., Pundarikakshudu K. Regulatory aspects of traditional Indian medicines (TIM) in India and in international purview // J AOAC Int. – 2019. – Vol. 102, No. 4. – P. 993–1002. DOI: 10.5740/jaoacint.18-0379
 27. Roy M. Good Pharmacy practice in india: its past, present and future with need and status in COVID 19 //

- Bioethical Issues in Healthcare. – 2022. – P. 149. DOI: 10.5772/intechopen.100635
28. Joint F.I.P., FIP W.H.O. J. WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961: 45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. World Health Organization. – 2011. – Part 20.
 29. Hallit S., Sacre H., Sarkis H., Dalloul N., Jaoude C.A., Nahhas Z., Dagher J., Sili G., Salameh P. Good Pharmacy Practice Standardized for Community Pharmacists: The Lebanese Order of Pharmacists Initiative // *J Res Pharm Pract.* – 2019. – Vol. 8, No. 1. – P. 29–32. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_18_96
 30. Tang W., Huang Y., Zhou D., Huang Y., Chen Y., Ren S., Li Y., Wu S., Zhao X., Song X., Wang H., Jin Y., Yu H., Zhang L., Li Y., Boulton D., Shen K. Evolving drug regulatory landscape in China: A clinical pharmacology perspective // *Clin Transl Sci.* – 2021. – Vol. 14, No. 4. – P. 1222–1230. DOI: 10.1111/cts.12987
 31. Зуенко И.Ю. Развитие системы административно-территориального устройства провинции Хэйлунцзян: 1982–2014 гг. // *Россия и АТР.* – 2015. – № 3 (89). – С. 187–209.
 32. Иванова Ю. А., Долгий М. О. Объединенные Арабские Эмираты (ОАЭ): конституционное законодательство // *Вестник экономической безопасности.* – 2023. – № 1. – С. 83–89.
 33. Alshamsi A.I. A review of the United Arab Emirates healthcare systems on medical tourism and accreditation // *Front Health Serv.* – 2024. – Vol. 4. – P. 1329252. DOI: 10.3389/frhs.2024.1329252
 34. Hassan R. Alam Sher H., Khokhar R., Hussain R. Pharmaceutical Policy in the UAE // *Pharmaceutical Policy in Countries with Developing Healthcare Systems.* – 2017. – P. 365–379. DOI: 10.1007/978-3-319-51673-8_18
 35. Gray A., Riddin J., Jugathpal J. Health care and pharmacy practice in South Africa // *Can J Hosp Pharm.* – 2016. – Vol. 69, No. 1. – P. 36–41. DOI: 10.4212/cjhp.v69i1.1521
 36. Suleman S., Woliyi A., Woldemichael K., Tushune K., Duchateau L., Degroote A., Vancauwenbergh R., Bracke N., de Spiegeleer B. Pharmaceutical Regulatory Framework in Ethiopia: A Critical Evaluation of Its Legal Basis and Implementation // *Ethiop J Health Sci.* – 2016. – Vol. 26, No. 3. – P. 259–276. DOI: 10.4314/ejhs.v26i3.9
 37. Assefa D, Tekassa T, Alemu S. Extent and barriers to providing effective pharmaceutical compounding services in hospital and community pharmacies of a low-income country: Case of Southwest Ethiopia // *J Med Access.* – 2023. – Vol. 7. – P. 27550834231183753. DOI: 10.1177/27550834231183753
 38. Selam M.N., Ababu A., Bayisa R., Abdella M., Diriba E., Wale M., Alemu T., Marew T., Baye A.M. Prescribing pattern of dermatological compounding in Ethiopia: The case of ALERT Hospital // *Integr Pharm Res Pract.* – 2022. – Vol. 11. – P. 1–8. DOI: 10.2147/IPRP.S346395
 39. Selam M.N., Ababu A. Extemporaneous Compounding Practice for Dermatologic Preparations in Ethiopian Public Hospitals: Regulatory Requirements and Quality Concerns // *Risk Manag Healthc Policy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1933–1938. DOI: 10.2147/RMHP.S300906
 40. Mohammed A.S., Woldekidan N.A., Mohammed F.A. Knowledge, attitude, and practice of pharmacy professionals on generic medicines in Eastern Ethiopia: A cross-sectional study // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, No. 7. – P. e0235205. DOI: 10.1371/journal.pone.0235205
 41. Ansaripour A., Uyl-de Groot C.A., Steenhoek A., Redekop W.K. The Drug Reimbursement Decision-Making System in Iran // *Value Health Reg Issues.* – 2014. – Vol. 3. – P. 174–181. DOI: 10.1016/j.vhri.2014.04.010
 42. Zaboli P., Hashemi-Meshkini A., Varmaghani M., Gholami H., Vazirian I., Zekri H.S., Eslamitabar S., Kebriaeezadeh A. Pharmaceutical laws and regulations in Iran: An overview // *J Res Pharm Pract.* – 2016. – Vol. 5, No. 3. – P. 155–161. DOI: 10.4103/2279-042X.185709
 43. Zargaran M., Nikfar S., Cheraghali A.M. Evaluation of prescriptions of medicines not included in Iran medicine list: A cross-sectional study // *J Res Pharm Pract.* – 2016. – Vol. 5, No. 4. – P. 234–237. DOI: 10.4103/2279-042X.192456
 44. Hashemi Meshkini A., Kebriaeezadeh A., Dinarvand R., Nikfar S., Habibzadeh M., Vazirian I. Assessment of the vaccine industry in Iran in context of accession to WTO: a survey study // *Daru.* – 2012. – Vol. 20, No. 1. – P. 19. DOI: 10.1186/2008-2231-20-19
 45. Shahrasbi A.A., Afshar M., Shokraneh F., Monji F., Noroozi M., Ebrahimi-Khojin M., Madani S.F., Ahadi-Barzoki M., Rajabi M. Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran: a pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics // *EXCLI J.* – 2014. – Vol. 13. – P. 491–501.
 46. Abbasi K., Hazrati M., Mohammadbeigi A., Ansari J., Sajadi M., Hosseinnazzhad A., Moshiri E. Protection behaviors for cytotoxic drugs in oncology nurses of chemotherapy centers in Shiraz hospitals, South of Iran // *Indian J Med Paediatr Oncol.* – 2016. – Vol. 37, No. 4. – P. 227–231. DOI: 10.4103/0971-5851.195748
 47. Ayati M.H., Ardekani M.R.S., Baghbani M., Zare F. Pathology of Nomenclature of Compounded Drugs in Persian Medicine Based on Gharabadin-e-Salehi, Gharabadin-e-Kabeer, and Gharabadin-e-Azam // *Iranian Journal of Medical Ethics and History of Medicine.* – 2023. DOI: 10.18502/ijme.v16i2.15810
 48. Ayazkhou L., Sistanizad M., Darvishzadeh M., Babaeian M. Strategic insights and practical tips for establishing the aseptic chemotherapy drug compounding unit in a Tehran Hospital: A Comprehensive Guide to Operational Success // *Journal of Medical Device Technology.* – 2024. – Vol. 3, No. 1. – P. 40–44. DOI: 10.11113/jmeditec.v3.52
 49. Мамедьяров З.А. Фармацевтический сектор Ирана: состояние и перспективы // *Мировая экономика и международные отношения.* – 2018. – Т. 62, № 7. – С. 57–62. DOI: 10.20542/0131-2227-2018-62-7-57-62
 50. Youssef A, Amin MEK. Egyptian community pharmacies and self-care: Context, challenges and opportunities // *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2023. – Vol. 12. – P. 100384. DOI: 10.1016/j.rcsop.2023.100384

АВТОРЫ

Юрочкин Дмитрий Сергеевич – заместитель заведующего лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4609-0155. E-mail: dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

Мамедов Деви Девевич – младший научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5061-0729. E-mail: devi.mamedov@mail.ru

Эрдни-Гаряев Сергей Эдуардович – старший преподаватель кафедры физической и неорганической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6297-9304. E-mail: sergey.erdny-garyaev@pharminnotech.com

Яруткин Алексей Викторович – заместитель директора Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ

«НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3156-5958. E-mail: yarutkin@expmed.ru

Багирова Валерия Леонидовна – доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0379-6158. E-mail: bagirova@expmed.ru

Гурьянов Павел Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, заместитель декана факультета подготовки иностранных граждан ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. ORCID 0000-0003-0275-9937. E-mail: laboratory.iot@gmail.com

Лудий Омар – студент ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. ORCID ID: 0009-0009-3768-4315. E-mail: omarloud1008@gmail.com

Ли Вэнь – независимый исследователь, г. Пекин, Китай. ORCID ID: 0009-0000-2770-1868. E-mail: wen890425@outlook.com

