



2025 Том / Volume XIII

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 5

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

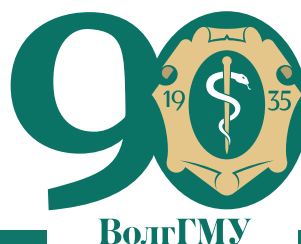
**Фармацевтическая технология
и биотехнология**
Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

**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



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: Лебединская Т.М., 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 ВолГМУ 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. Подписано в печать 29.09.2025; выход в свет 10.10.2025

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 XIII, Issue 5, 2025

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: Tatiana M. Lebedinskaya, 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, Universiteit 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, 2025

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2025

© Authors, 2025

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>Д.Д. Мамедов, Д.С. Юрочкин, С.Н. Егорова, З.М. Голант, И.А. Наркевич</i> Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании320	<i>D.D. Mamedov, D.S. Yurochkin, S.N. Egorova, Z.M. Golant, I.A. Narkevich</i> Pharmacy Compounding Regulation in the United Kingdom320
<i>Х.Г. Омарова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Горелов, В.С. Щербаклова, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов</i> Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях338	<i>Kh.G. Omarova, N.Yu. Pshenichnaya, A.V. Gorelov, V.S. Shcherbakova, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, A.V. Taganov</i> Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases338
<i>М.А. Мандрик, А.В. Быков, В.С. Фисенко, Е.А. Максимкина</i> Изготовление орфанных лекарственных препаратов как индикатор системных барьеров в аптечной практике: опыт Российской Федерации350	<i>M.A. Mandrik, A.V. Bykov, V.S. Fisenko, E.A. Maksimkina</i> Compounding of Orphan Drugs as an indicator of systemic obstacles in pharmacy practice: the experience of the Russian Federation350

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>В.В. Артемьева, Г.М. Дандаш, И.Н. Зилфикаров, Д.И. Шишкалов, В.М. Рыжов, Т.К. Рязанова, И.И. Бочкарева, З.А. Гусейнова, А.К. Арутюнов</i> Современные аспекты фармакогностического анализа плодов моркови дикой (<i>Daucus carota</i> L.)367	<i>V.V. Artemyeva, G.M. Dandash, I.N. Zilfikarov, D.I. Shishkalov, V.M. Ryzhov, T.K. Ryazanova, I.I. Bochkareva, Z.A. Guseinova, A.K. Arutyunov</i> Modern Aspects of Pharmacognostic Analysis of Wild Carrot Fruits (<i>Daucus carota</i> L.)367
<i>С.В. Енгашев, О.А. Дорогова, Е.С. Енгашева, И.Ю. Меркулова</i> Результаты исследования противовирусной активности субстанции АСД при экспериментальном заражении мышей вирусами гриппа385	<i>S.V. Engashev, O.A. Dorogova, E.S. Engasheva, I.Yu. Merkulova</i> Results of the study of antiviral activity of ASD substance in experimental infection of mice with influenza viruses385
<i>Р.И. Ягудина, О.Л. Листова</i> Анализ льготного лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Ставропольском крае403	<i>R.I. Yagudina, O.L. Listova</i> Analysis of preferential drug provision for patients with diabetes mellitus in the Stavropol Region403
<i>С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Ж.Ю. Чефранова, С.Л. Константинов, Г.И. Стрябкова, Ю.А. Лыков, У.А. Елеманов, С.Е. Чуприна, С.С. Маркин</i> Исследование фармакокинетики препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом415	<i>S.V. Ivanov, I.P. Beletsky, M.V. Zakharova, E.A. Ponomarev, Zh.Yu. Chefranova, S.L. Konstantinov, G.I. Stryabkova, Yu.A. Lykov, U.A. Yelemanov, S.E. Chuprina, S.S. Markin</i> Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in Patients with acute myocardial infarction and ischemic stroke415

УДК 615.1



Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании

Д.Д. Мамедов¹, Д.С. Юрочкин¹, С.Н. Егорова², З.М. Голант¹, И.А. Наркевич¹

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

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

E-mail: ofc.d.mamedov@gmail.com

Получена 12.01.2025

После рецензирования 30.06.2025

Принята к печати 28.08.2025

Фармацевтическая практика передовых регуляторных систем здравоохранения предъявляет высокие требования к качеству и безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения (ЛП), особенно при их изготовлении аптечными организациями (АО). Великобритания представляет собой одну из стран с развитой системой правового регулирования обращения лекарственных средств (ЛС), которая основана на принципах результативного управления и направлена не только на соблюдение формальных процедур, но и на обеспечение конечных целей, а именно — безопасность для пациента, качество изготовленных ЛП и эффективность процессов осуществления фармацевтической деятельности.

Цель. Выявить ключевые элементы британской системы регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов, оценить их применимость в других правовых системах и сформировать перспективные направления совершенствования российского законодательства.

Материалы и методы. Исследование проведено на основе анализа нормативной правовой базы Великобритании, регулирующей обращение ЛС, а также документов государственных органов и профильных агентств. Применялись сравнительно-правовой, контент-анализ, системный подход, аналитический и эмпирический методы.

Результаты. Фармацевтическая деятельность регулируется Генеральным фармацевтическим советом, который разрабатывает стандарты и руководства, обязательные для исполнения. Изготовление ЛП осуществляется в рамках системы лицензирования и подчиняется принципам надлежащих практик. Британская система основана на модели результативного регулирования, где акцент делается на достижении целевых результатов, а не на формальном соблюдении процедур. Существует отдельная лицензия на производство специальных ЛП, предназначенных для конкретного пациента.

Заключение. Система правового регулирования изготовления ЛП в Великобритании демонстрирует высокую степень гармонизации с международными стандартами, включая GMP и рекомендации PIC/S. Она может служить моделью для совершенствования законодательства в других странах, в том числе в Российской Федерации в аспекте разработки и внедрения единой системы нормативного обеспечения деятельности по изготовлению ЛП, включающей установление «адаптированных» требований GMP в практику аптечного изготовления ЛП — надлежащей практики изготовления ЛП.

Ключевые слова: изготовление лекарственных препаратов; производственные аптеки; персонифицированная медицина; Великобритания; надлежащая аптечная практика; экстенпоральные лекарственные препараты

Список сокращений: АО — аптечная организация; ВАЗ — внутриаптечная заготовка; ГЛФ — зарегистрированный лекарственный препарат; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; ЛП — лекарственный препарат; ЛС — лекарственное средство; ЛФ — лекарственная форма; СОП — Стандартная операционная процедура; МО — Медицинская организация; ЭЛП — экстенпоральный лекарственный препарат; СЛП — специальный лекарственный препарат; GMP — Надлежащая производственная практика; БФ — Британская фармакопея; ОФС — общая фармакопейная статья; ФС — фармакопейная статья.

Для цитирования: Д.Д. Мамедов, Д.С. Юрочкин, С.Н. Егорова, З.М. Голант, И.А. Наркевич. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):320-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337

© Д.Д. Мамедов, Д.С. Юрочкин, С.Н. Егорова, З.М. Голант, И.А. Наркевич, 2025

For citation: D.D. Mamedov, D.S. Yurochkin, S.N. Egorova, Z.M. Golant, I.A. Narkevich. Pharmacy Compounding Regulation in the United Kingdom. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):320-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337

Pharmacy Compounding Regulation in the United Kingdom

D.D. Mamedov¹, D.S. Yurochkin¹, S.N. Egorova², Z.M. Golant¹, I.A. Narkevich¹

¹ Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy,
14 Prof. Popov Str., liter A, St. Petersburg, Russia, 197022

² Kazan State Medical University,
49 Butlerova Str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: ofc.d.mamedov@gmail.com

Received 12 Jan 2025

After peer review 30 June 2025

Accepted 28 Aug 2025

Pharmaceutical practice of advanced regulatory healthcare systems places high demands on the quality and safety of medicines, especially on compounding drugs by pharmacies. The United Kingdom is one of the countries with a developed system of legal regulation of drug treatment, which is based on the principles of effective management and is aimed not only at following formal procedures, but also at ensuring the ultimate goals, namely patient safety, quality of manufactured drugs and effectiveness of pharmaceutical processes.

The aim. To identify the key elements of the British system of regulation of drugs compounding by pharmacies, to assess their applicability in other legal systems and to form promising directions for improving Russian legislation.

Materials and methods. The study based on analysis of the UK regulatory framework governing circulation of medicines, as well as documents from government agencies and regulatory agencies. Comparative legal, content analysis, a systematic approach, analytical and empirical methods were used.

Results. Pharmaceutical activity is regulated by the General Pharmaceutical Council, which develops standards and guidelines that are binding. The production of medicines is carried out within the framework of a licensing system and is subject to the principles of good practices. The British system is based on a model of effective regulation, where the emphasis is on achieving targeted results rather than strictly following procedures. There is a separate license for the production of special drugs designed for a specific patient.

Conclusion. Legal and regulatory systems for manufacturing of medicines in the UK demonstrates high degree of harmonization with international standards, including GMP and PIC/S recommendations. It can serve as a model for improving legislation in other countries, including the Russian Federation, in terms of developing and implementing a unified system of regulatory support for manufacturing of medicines, including introduction of adapted GMP requirements into of pharmaceutical medicine manufacturing practice — good practices for the preparation of medicinal products.

Keywords: drugs compounding; compounding pharmacies; personalized medicine; Great Britain; good pharmacy practice; extemporaneously compounded medicines

Abbreviations: IPP — intra-pharmacy preparation; RMP — registered medicinal product; EAEU — Eurasian Economic Union; DF — dosage form; SOP — Standard operating procedure; ECM — extemporaneously compounded medicines; SMP — special medicinal product; GMP — Good manufacturing practices; BPh — British Pharmacopoeia; GPhM — General Pharmacopoeia Monograph; PhM — Pharmacopoeia Monograph.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая практика развитых регуляторных систем в сфере здравоохранения предъявляет высокие требования к обеспечению качества и безопасности при обращении лекарственных средств (далее — ЛС), особенно в случаях назначения и изготовления лекарственных препаратов для медицинского применения (далее — ЛП) аптечными организациями (далее — АО). Согласно некоторым исследованиям в дополнение к многочисленным физическим, химическим, инструментальным и микробиологическим тестам, наиболее распространенным при контроле качества экстенпоральных ЛП, также представляется целесообразным осуществлять дополнительные меры контроля для повышения уровня качества обеспечения гарантий безопасности [1–3].

Сегодня на разных уровнях профессионального сообщества отмечается повышенный интерес

к деятельности по изготовлению ЛП. В составе текущих задач по совершенствованию основных элементов нормативного правового регулирования данного вида фармацевтической деятельности принципиальное значение имеет обеспечение перехода от действующих правил изготовления и отпуска ЛП к гармонизированной надлежащей практике их изготовления [4], открывая новые перспективы по развитию фармацевтической инфраструктуры. Ее положения должны отвечать принципам применимости по отношению к любому из видов (типов) ЛП, которые относятся к сегменту персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологиям здоровьесбережения, а также учитывать текущие особенности и процессы действующих в России производственных аптек. При этом современные фармацевтические практики требуют от АО развития компетенций в области разработки,

проведении испытаний, освоении, внедрении передовых и важнейших технологий изготовления ЛП¹ [5, 6].

Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии (далее — Великобритания, Соединенное Королевство, Англия, Британия) представляет собой одну из стран, обладающих развитой системой регулирования, где нормативная правовая база сочетает в себе принципы прецедентности, парламентаризма и конституционных обычаев (традиционно-ориентированное законодательство), включающая современные подходы к оказанию фармацевтической помощи [7, 8]. Как показало исследование, правовое регулирование изготовления ЛП в Великобритании основывается на принципах результативного управления, что подразумевает акцент не только на соблюдении формальных процедур, но и на достижении конечных целей — безопасности для пациента, качества изготовленных ЛП (далее — ЭЛП) и эффективности процессов.

ЦЕЛЬ. Выявить ключевые элементы британской системы регулирования аптечного изготовления ЛП, оценить их применимость в других правовых системах и сформировать перспективные направления для совершенствования отечественного законодательства. Последнее является актуальной задачей в связи с активным обсуждением будущего производственных аптек в Российской Федерации, в том числе вопросов, связанных с внедрением надлежащей практики изготовления и отпуска ЛП [1, 9]², разработкой и внедрением новых положений Государственной Фармакопеи РФ XV издания [10, 11], которые должны учитывать современные международные подходы и возможности фармацевтической практики [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступили нормативные правовые документы Великобритании, регулирующие сферу обращения ЛС, а также документы государственных органов и профильных агентств Британии (<https://www.legislation.gov.uk/> — официальный архив и издательство правительства Великобритании; <https://www.parliament.uk/> — официальный сайт Парламента Великобритании).

Соединенное Королевство представляет из себя государство, состоящее из Англии, Уэльса, Шотландии и Северной Ирландии. Естественным образом каждая из перечисленных стран имеет

общие законодательные нормы по различным вопросам, в том числе выделяются особенности и (или) исключения, которые не будут упоминаться в настоящем исследовании и приняты как нерелевантные.

Данная работа является продолжением цикла научно-исследовательских изысканий авторов, посвященных вопросам нормативного правового регулирования изготовления ЛП в мировых системах здравоохранения, где последовательно были изучены основные законодательные императивы поименованной деятельности (включая вопросы непосредственно обращения изготовленных ЛП): на наднациональном уровне — в Европейском Союзе (далее — ЕС) [13], на национальном уровне — в США [14], Германии [15–17], Латвии [18], Нидерландах [19], странах БРИКС [12] и СНГ [13], а также Российской Федерации [20–22].

Приступая к изучению нормативного правового регулирования изготовления ЛП в Соединенном Королевстве, необходимо описать логику формирования английского законодательства, где выделяют^{3, 4}:

1. Конституционные документы (не кодифицированная конституция):
 - Акт о праве на престол (англ. Act of Settlement, 1701);
 - Акт о правах (англ. Bill of Rights, 1689).
2. Первичное законодательство (акты парламента):
 - Акт о трудовых правах (англ. Employment Rights Act, 1996);
 - Акт о равенстве (англ. Equality Act, 2010).
3. Вторичное законодательство, издаваемое на основании первичного в составе (документы Правительства Великобритании (англ. UK Government) и его министерств):
 - порядки/положения (англ. Orders) — Положение о разносторонней отчетности компаний (англ. The Companies (Miscellaneous Reporting) Order, 2018);
 - регламенты (англ. Regulations) — Регламент рабочего времени (англ. The Working Time Regulations, 1998);
 - правила (англ. Rules) — Правила иммиграции (англ. The Immigration Rules, 2023).
4. Руководства и рекомендации (англ. Guidance and Standards):
 - Основные стандарты (англ. Fundamental Standards) Комиссии по качеству и оценке (англ. Care Quality Commission).

Основным методом исследования являлся сравнительно-правовой анализ, который позволил выявить особенности регулирования аптечного изготовления ЛП в Англии и соотнести

¹ Сбоев Г.А. Разработка методических основ гармонизации аптечной практики и интеграции систем обеспечения и управления качеством: специальность 14.04.03 Организация фармацевтического дела: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Сбоев Георгий Александрович. — Москва, 2009. — 209 с. EDN: NQMMZL

² Участие СПХФУ в ФармМедОбращении 2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MXAC6>

³ Slapper G., Kelly D. The English legal system. — Routledge-Cavendish, 2003.

⁴ Partington M. Introduction to the English Legal System 2018–19. — Oxford University Press, 2018.

их с аналогичными подходами в других странах. Контент-анализ документов обеспечил систематизацию правовых норм, касающихся требований лицензирования, контроля качества и распределения ответственности при изготовлении ЛП в АО. Системный подход дал возможность рассмотреть институт изготовления ЛП в контексте всего порядка обращения ЛС, оценить роль профессиональных саморегулируемых организаций, выявить подходы в государственном управлении, в том числе, основанные на международных стандартах. Аналитический метод был применен для интерпретации требований к персоналу, помещениям, оборудованию и процессам изготовления ЛП. Эмпирический метод заключался в изучении практических примеров реализации правовых норм. Комплексное применение указанных методов позволило всесторонне рассмотреть предмет исследования и сформулировать обоснованные выводы.

В ходе выполнения работы проведен анализ широкого перечня релевантных источников информации и получены сведения из нормативных актов, регулирующих деятельность производственных аптек в Великобритании, что реализовано библиометрическим методом.

В качестве материалов применены сведения из различных источников информации. В части анализа нормативных правовых документов использованы: электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Российской Федерации Консорциума «Кодекс», справочная правовая система Великобритании Legislation.gov.uk. Для анализа результатов исследований других авторов использованы релевантные источники информации и данные поисковых систем: по биомедицинским исследованиям PubMed, научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, российской национальной библиотеки, национальной электронной библиотеки, академии Google. Поиск осуществлялся по следующим ключевым запросам: «medicine», «extemporaneous», «compounded», «drug formulations», «pharmacy», «compounding», «drug», на английском языке; лекарственное средство, лекарственный препарат, изготовление лекарственных препаратов, аптечная организация, медицинская организация на русском языке. Отбор литературы осуществлялся за период с 1968 по 2023 гг. Выбор периода обусловлен историческими событиями и началом активного развития деятельности по изготовлению лекарственных препаратов в Советском Союзе. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными нормативными правовыми документами, которые регулируют обращение ЛС в

Великобритании, выступают Закон «О лекарственных средствах» от 25 октября 1968 г. (далее — Закон Англии)⁵ и Правила «О лекарственных средствах для человека» от 19 июля 2012 г. (далее — Правила Англии)⁶, где в отношении изготовления ЛП используется слово «приготовление» (англ. preparation), аналогичное таковому в Европейском Союзе (ЕС).

Ключевые регуляторы на рынке обращения лекарственных средств в Великобритании

В структуре Правительства Великобритании выделяют^{7,8}:

1. Департамент⁹ здравоохранения и социального обеспечения [23], ответственный за разработку государственной политики в сфере здравоохранения. Подведомственной организацией выступает Управление по контролю ЛС и изделий медицинского назначения (далее — MHRA), которое осуществляет выдачу лицензий производителям ЛС, оптовым компаниям, фармаконадзор, инспектирование производственных площадок на соответствие правилам надлежащей производственной практики (далее — GMP), надлежащей дистрибьюторской практики (далее — GDP)¹⁰ и другие функции.
2. Департамент бизнеса и торговли¹¹, ответственный в том числе за развитие фармацевтической промышленности и международную торговлю.

Профессиональная деятельность фармацевтических и медицинских работников нормируется независимыми регуляторными органами в форме Генерального фармацевтического совета (англ. General Pharmaceutical Council; далее — Фармацевтический совет)¹² и Генерального медицинского совета (англ. General Medical Council)¹³, которые созданы «Аптечным приказом» № 231 от 10 февраля 2010 г. (далее — Аптечный приказ)¹⁴, и Законом «О медицинской деятельности»¹⁵ от 26 июля 1983 г. соответственно. Согласно

⁵ Medicines Act 1968. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEQvU>

⁶ The Human Medicines Regulations 2012. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfon>

⁷ National Health Service Act 2006. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfqG>

⁸ Health and Social Care Act 2012. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfrB>

⁹ В Соединенном Королевстве слова «департамент» и «министерство» являются синонимами в связи с историческим развитием органов государственного управления.

¹⁰ Medicines: good manufacturing practice and good distribution practice. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MkHF8>

¹¹ Department for Business & Trade. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfsw>

¹² General Pharmaceutical Council. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.pharmacyregulation.org/>

¹³ General Medical Council. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MkHSS>

¹⁴ The Pharmacy Order 2010. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEftn>

¹⁵ Medical Act 1983. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfuw>

указанным нормативным правовым документам, эти независимые органы подотчетны Парламенту Соединенного Королевства, но действуют автономно.

На территории Соединенного Королевства функционирует Национальная служба здравоохранения Великобритании (далее — NHS)¹⁶. Сформированная государственная система здравоохранения, созданная в 1948 году и основанная на принципах бесплатного доступа к медицинским услугам, финансирование которой осуществляется из уплачиваемых налогов. NHS охватывает всю территорию Британии и состоит из четырех автономных, но взаимосвязанных систем — в Англии, Шотландии, Уэльсе и Северной Ирландии. Система обеспечивает доступ к широкому спектру услуг — от первичной медико-санитарной помощи до высокоспециализированного лечения в стационарах [24, 25].

Лицензирование фармацевтической деятельности

Согласно Правилам Англии, выделяют три основных вида деятельности, которые подлежат отдельным порядкам лицензирования:

- Розничная торговля (англ. Retail Pharmacy Licence);
- Оптовая торговля (англ. Wholesale Dealer Licence);
- Производство ЛС (англ. Manufacturing Licence).

В Соединенном Королевстве не осуществляется выдача отдельных сертификатов соответствия требованиям GMP или GDP — само по себе наличие оптовой или производственной лицензии подразумевает, что лицензиат выполняет указанные правила.

Однако в законодательстве Великобритании об обращении ЛС отсутствуют конкретные дефиниции указанных видов деятельности.

Так, секция 8 Правил Англии дает определение розничной аптечной деятельности (англ. Retail Pharmacy business), которая включает в себя розничную продажу (англ. Retail Sale) ЛП, не подлежащих «свободной продаже».

В секции 5 Правил Англии представлена классификация ЛП:

1. Отпускаемые только по рецепту (англ. Prescription Only Medicine, далее — POM).
2. Отпускаемые без рецепта, но только в аптеках (англ. Pharmacy Medicine, далее — PM).
3. Доступные для «свободной продажи» (англ. General Sale List; например, в супермаркетах, далее — GSL).

Регулированию деятельности по оптовой продаже ЛС посвящена секция 18 Правил Англии, где под таковой подразумеваются в том числе

поставки ЛП в медицинские организации (далее — МО), а также другим субъектам обращения ЛС для целей последующей перепродажи. Однако производители ЛС при прямой реализации своей продукции в АО и МО, не должны получать оптовую лицензию и могут осуществлять поставки в рамках производственной лицензии, что обусловлено наличием в GMP указаний на соблюдение правил GDP (Рис. 1).

Нормирование деятельности АО осуществляется согласно стандартам и руководствам, которые разрабатываются и издаются Фармацевтическим советом. Результирующая схема лицензирования в сфере обращения ЛС представлена на рисунке 2.

В соответствии с секциями 22, 167, а также п. 14, 22, 37 Приложения № 4 Правил Англии, выделяют специальную лицензию на производство ЛС (англ. Manufacturing Specials Licence) [26]. Данный тип лицензии предназначен для производства «специальных» ЛП (англ. Special Medicinal Products; далее — СЛП) [27], которые производятся по индивидуальной технической спецификации, предоставленной врачом, стоматологом или фармацевтическим работником и предназначены для применения конкретным пациентом, за эффективность лечения которого вышеуказанный специалист несет прямую ответственность.

Такой вид деятельности является отдельным и не требует наличия «стандартной» лицензии на производство ЛС, при этом производство СЛП должно соответствовать требованиям GMP. Также существует отдельное руководство MHRA для производителей СЛП¹⁷, где даются указания по толкованию отдельных положений GMP применительно к специфике производимой продукции. Указанный подход идентичен в организации работы аптек типа 503B в США [28–30], где, как известно, такие организации должны соответствовать требованиям GMP, но отдельное руководство FDA вводит исключения из указанных правил. Т.е. формально требуется обеспечение соответствия GMP^{18, 19}, но не по всему объему требований [12].

Поставки СЛП осуществляются в МО, где они были назначены пациенту, в то же время установлена возможность и право на перемещение поименованных продуктов между Великобританией и Северной Ирландией. Кроме того, для таких случаев MHRA разработан специальный документ по дистрибуции СЛП²⁰ (Рис. 3).

¹⁷ Guidance for 'specials' manufacturers. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3Mzb58>

¹⁸ Current Good Manufacturing Practice – Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act Guidance for Industry. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MkGfv>

¹⁹ Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements. Control of Components and Drug Product Containers and Closures. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MkGiE>

²⁰ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. The supply of unlicensed medicinal products («specials») // MHRA Guidance Note 14, 2014.

¹⁶ NHS website for England. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nhs.uk/>

Ключевые особенности законодательства об изготовлении лекарственных препаратов

В соответствии с частью 4 Закона Англии, на законодательном уровне была установлена правовая основа для регулирования розничной фармацевтической деятельности, включая оказание услуг по отпуску и изготовлению ЛП.

Однако большинство первоначальных положений указанного закона были отменены или заменены после вступления в силу Правил Англии — нормативного правового документа, который на момент проведения исследования играет центральную роль как в практическом применении, так и при административном исполнении фармацевтического законодательства. Несмотря на это, Закон Англии остается юридической базой, на основе которой разработаны и действуют современные правила. Многие ключевые принципы, заложенные в этом документе, актуальны и легли в основу современной системы регулирования обращения ЛС на территории Соединенного Королевства.

Согласно секции 10 Закона Англии не требуется получение производственной лицензии на следующие действия в АО и МО:

- изготовление ЛП;
- внутриаптечная фасовка зарегистрированных ЛП (далее — ГЛФ).

Такие виды деятельности осуществляется исключительно фармацевтом²¹ и (или) под его наблюдением и могут осуществляться АО в рамках фармацевтической лицензии, а также МО в рамках медицинской лицензии.

Кроме того, секция 10 Закона Англии приводит исчерпывающий список оснований для изготовления ЛП и внутриаптечной фасовки ГЛФ:

- изготовление и внутриаптечная фасовка ЛП осуществляются по рецепту врача для конкретного пациента;
- изготовление и внутриаптечная фасовка ЛП осуществляются в виде внутриаптечной заготовки (далее — ВАЗ) для последующего отпуска по рецепту врача;
- изготовление ЛП по требованию «физического лица» [15, 16] для ЛП, подлежащих безрецептурному отпуску (PM, GLS);
- ЛП, изготовленные АО — не подлежат поставкам в МО и могут быть отпущены пациенту только по рецепту врача и (или) на основании требования «физического лица», т.е. поставка в МО может быть осуществлена только для СЛП, при наличии специальной лицензии на производство ЛС.

В соответствии с секциями 69, 70 и 71 Закона Англии, розничная фармацевтическая деятельность может осуществляться либо физическим лицом, либо юридическим лицом (англ. body corporate) [31], и для каждого из этих случаев установлены свои требования к назначению лиц, ответственных за фармацевтическую деятельность.

Если фармацевтическую деятельность осуществляет физическое лицо (аналог индивидуально предпринимателя в России), то по каждому адресу ведения фармацевтической деятельности должен быть назначен ответственный фармацевт (англ. Responsible Pharmacist), который на ежедневной основе обязан осуществлять контроль за соблюдением фармацевтического права. Имя ответственного фармацевта и его регистрационный номер должны быть размещены в доступном (видном) месте каждой аптеки. Он несёт персональную юридическую ответственность за соблюдение стандартов при отпуске ЛП по своему адресу ведения деятельности.

Если фармацевтическую деятельность осуществляет юридическое лицо, то согласно секциям 69 и 70 Закона Англии обязательным условием является наличие уполномоченного лица (англ. Superintendent Pharmacist) [32], которое отвечает за всю фармацевтическую деятельность компании. Данный специалист должен являться фармацевтом и нести ответственность за ведение бизнеса во всех аптеках, принадлежащих компании. При этом по каждому адресу ведения фармацевтической деятельности должен быть назначен ответственный фармацевт, который может быть либо самим уполномоченным лицом, либо иным фармацевтом, действующим под его руководством. Таким образом, уполномоченное лицо обеспечивает общий контроль и соответствие стандартам по всей сети, тогда как ответственные фармацевты несут оперативную ответственность за оказанные фармацевтические услуги и выполненные работы конкретных аптек.

Также здесь стоит отметить, что английское законодательство использует термин «сборка лекарственного препарата» (англ. Assembling a Medicinal Product) [33], что в том числе включает в себя внутриаптечную фасовку ГЛФ, а также: «перемаркировку ЛП» и «комплектацию ЛП» с другими компонентами (например, шприцами, дозаторами). При этом непосредственный процесс «сборки» ЛП заключается в том, что не должно происходить качественного и количественного изменения ЛП или его лекарственной формы (далее — ЛФ).

Согласно части 1 Правил Англии, ЭЛП и расфасованные ГЛФ не подлежат государственной регистрации на территории Великобритании. В контексте цикла работ авторов настоящего

²¹ В Великобритании выделяют фармацевтов (высшее фармацевтическое образование — срок обучения 4 года) и фармацевтических техников (среднее фармацевтическое образование — срок обучения 2 года).

исследования последнее имеет существенную роль в виду наличия правовых коллизий при закупках ЭЛП и расфасованных ГЛФ, поскольку в российском законодательстве [13, 34]:

- не установлена дефиниция ГЛФ;
- ряд подзаконных документов контрактной системы в сфере закупок устанавливают барьеры и ограничения при закупках ГЛФ, что может являться основанием для отмены проводимых закупок в случаях, если их предметом выступают расфасованные ГЛФ.

В свою очередь Правила Англии напрямую указывают на то, что нарушение первичной упаковки автоматически делает ЛП незарегистрированным и расфасованные ГЛФ перестают соответствовать регистрационному удостоверению. Аналогичная правовая конструкция действует в Германии [15, 16].

Также особенностью, которую мы считаем необходимым отметить, является расширенное право фармацевтических работников, предусмотренное секцией 12 Правил Англии, позволяющее отпускать рецептурные ЛП без рецепта врача в следующих случаях:

- врач подтвердил (устно и (или) письменно) потребность пациента в ЛП, и в таком случае рецепт должен быть предоставлен в аптеку в течении 72 часов с момента отпуска ЛП;
- в ходе фармацевтического консультирования фармацевт пришел к однозначному выводу, что в данной ситуации пациент не может получить рецепт на ЛП, а любая задержка в приеме ЛП приведет к рискам для здоровья и (или) запрашиваемый ЛП назначался пациенту ранее.

Изготовление лекарственных препаратов: модель результативного регулирования

Анализ действующих нормативных правовых документов, посвященных фармацевтической деятельности Соединенного Королевства, показал, что в современной фармацевтической практике Великобритании применяется модель результативного регулирования (англ. Outcome-based regulation), при которой основной акцент делается на достижении определенных целевых результатов, а не на «строгом» следовании предписанным процедурам [35–37]. Таким образом, в британской регуляторике отсутствуют детализированные документы, сопоставимые, например, с правилами изготовления и отпуска ЛП²². Иными словами, в нормативных актах устанавливается минимальный

²² Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfx2>

уровень общих требований, а не описательная часть, в частности, конкретной технологии изготовления ЛП.

Профессиональная деятельность фармацевтических работников регулируются Фармацевтическим советом с полномочиями в сферах:

- создания и ведения реестра фармацевтических работников, АО и их помещений;
- установления стандартов (англ. Standards), руководств (англ. Guidance), требований к осуществлению профессиональной деятельности фармацевтических работников;
- формирования образовательных программ для фармацевтических работников, установления соответствующих требований к их аккредитации и непрерывному образованию;
- проведения инспекций и расследований.

Обязательными и структурными элементами в составе Фармацевтического совета являются:

- регуляторный комитет (совмещает в себе функции аналогичные таковым для Департамента регулирования обращения ЛС и медицинских изделий и Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России);
- инспекторат (аналог Росздравнадзора);
- апелляционный комитет (обжалование предписаний, выдаваемых инспекторатом, аналог в России отсутствует).

Последнее является важной частью диалога между контрольно-надзорными органами в любой сфере хозяйственной деятельности. Так, например, досудебный (внесудебный) порядок обжалования решений и действий (бездействий) Росздравнадзора (территориального органа), а также его должностных лиц регулируется пунктами пп. 110–132 приказа Росздравнадзора от 10 июля 2020 г. № 5974²³, где указано, что жалобы могут быть направлены руководителю Росздравнадзора или Минздрава России. В такой итерации заинтересованное лицо обжалует решения инспектората у него же, а в вышестоящей организации (Минздраве России) отсутствует структурное подразделение, которое осуществляло бы такого рода функции.

Фармацевтический совет вправе самостоятельно определять другие элементы своей организационной структуры, а также обязан проводить консультации с профессиональным сообществом (действующий бизнес, экспертные и образовательные организации и другие) перед внедрением каких-либо правил, регулирующих профессиональную деятельность фармацевтических работников.

²³ Приказ Росздравнадзора от 10.07.2020 № 5974 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по осуществлению государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MEfxu>

Фармацевтический совет является основным органом, который осуществляет функцию по выработке и реализации нормативного правового регулирования профессиональной деятельности фармацевтических работников. На момент проведения настоящего исследования Фармацевтический совет разработал и внедрил более 20 различных стандартов и руководств, которые являются обязательными для исполнения фармацевтическими работниками²⁴. Стандарты Фармацевтического совета состоят из девяти ключевых принципов:

1. Центральная роль пациента (фармацевты должны ставить интересы пациентов на первое место, обеспечивая доступ к безопасной и эффективной фармакотерапии).
2. Работа в команде (фармацевты должны сотрудничать с медицинскими работниками для обеспечения комплексного ухода за пациентами).
3. Омниканальная модель коммуникации (врач–пациент–фармацевт).
4. Профессиональное поведение (фармацевты должны демонстрировать высокие стандарты профессионального поведения и этики).
5. Профессиональные знания и навыки (фармацевты должны поддерживать и развивать свои профессиональные знания и навыки).
6. Профессиональные решения (фармацевты должны принимать обоснованные решения, основанные на доказательствах и знаниях).
7. Уважение и конфиденциальность (фармацевты должны уважать права пациентов и обеспечивать конфиденциальность их данных).
8. Ответственность (фармацевты должны демонстрировать лидерские качества и брать на себя ответственность за свои действия).
9. Управление рисками (фармацевты должны выявлять и минимизировать риски, связанные с фармацевтической практикой).

Описанные принципы в существенной степени гармонизированы с концепцией оказания фармацевтической помощи, принятой в ЕС [13]. В своих предыдущих работах, мы неоднократно описывали европейскую концепцию оказания фармацевтической помощи в виде набора фармацевтических услуг, а также поэтапное «упрощение» понятия фармацевтическая деятельность, аптечной инфраструктуры, аптечных технологий и квалификации персонала в Российской Федерации [13, 21, 38]. Британское право не конкретизирует полный перечень существующих фармацевтических услуг (англ. Pharmacy services), однако, согласно Стандартам Фармацевтического

совета для фармацевтов²⁵ к ним относятся все услуги, предоставляемые АО, включая деятельность связанную с розничной торговлей ЛП их отпускком (англ. Dispensing), хранением, перевозкой, изготовлением ЛП, клиническими услугами аптек (вакцинация, скрининг и др.) и фармацевтическим консультированием. В 2022 году в Закон Англии были внесены изменения, которые ввели:

- дефиницию «релевантная фармацевтическая услуга» (англ. Relevant Pharmacy Service) – фармацевтическая услуга, которая оказывается в МО, домах престарелых, тюрьмах и других социальных учреждениях;
- должность главного фармацевта (англ. Chief Pharmacist) [39, 40] – уполномоченного фармацевта за оказание фармацевтической услуги в указанных выше учреждениях, при отсутствии лицензии на розничную торговлю ЛП.

Исходя из содержания пояснительной записки²⁶, описанные изменения были введены для усиления защиты медицинских работников от уголовной ответственности в части оказания фармацевтических услуг без наличия в МО аптечной организации. При этом в России на фоне проблемы доступности ЛП и фармацевтической помощи данные вопросы только получили свое развитие ввиду дефицита аптек и фармацевтических работников в сельских населённых пунктах, в которых отсутствуют АО. В частности, решение реализовано за счет розничной торговли ЛП через амбулатории, фельдшерские и фельдшерско-акушерские пункты, центры (отделения) общей врачебной (семейной) практики (ст. 55 ФЗ-61). С другой стороны, на момент проведения исследования опубликован законопроект, согласно которому предлагается расширить функционал АО «Почта России» по розничной торговле безрецептурными ЛП в труднодоступных и малонаселённых территориях без получения фармацевтической лицензии и соблюдения специальных условий хранения²⁷, оставляя открытыми вопросы об обеспечении качества ЛП, требований по хранению, соблюдения правил отпуска и возможной уголовной ответственности в части оказания фармацевтических услуг, включая фармацевтическое консультирование.

Для целей настоящего исследования необходимо выделить следующие общие особенности из основных стандартов и руководств^{28, 29} Фармацевтического совета:

²⁵ Standards and guidance for pharmacy professionals. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MDajU>

²⁶ The Pharmacy (Preparation and Dispensing Errors – Hospital and Other Pharmacy Services) Order 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MEVGG>

²⁷ О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MgppC>

²⁸ Standards for pharmacy professionals. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MDaUE>

²⁹ Standards for registered pharmacies. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MEah7>

²⁴ Standards and guidance for pharmacy professionals. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3MDajU>

1. Требования к персоналу:
 - фармацевтические работники обязаны обеспечивать безопасность и качество предоставляемых услуг. Если возникают ситуации, выходящие за пределы их компетенции, они должны обращаться за помощью к другим специалистам;
 - делегирование задач должно осуществляться исключительно квалифицированным лицам, прошедшим соответствующую подготовку, с обязательным обеспечением должного уровня контроля за выполнением порученных функций;
 - все сотрудники, участвующие в процессе изготовления и отпуска ЛП, должны обладать необходимыми профессиональными знаниями, навыками и опытом.
2. Требования к помещениям:
 - должны быть безопасными, чистыми, правильно обслуживаемыми и подходящими для оказываемых фармацевтических услуг и соответствовать установленным санитарным нормам (включая требования по конфиденциальности для клинических услуг).
3. Требования к оборудованию. Все используемое оборудование должно:
 - поступать от проверенных поставщиков;
 - соответствовать своему назначению;
 - быть защищено от несанкционированного доступа третьих лиц;
 - должным образом эксплуатироваться и обслуживаться.
4. Документация и регистрация:
 - все записи, связанные с оказанием фармацевтических услуг, должны сохраняться и поддерживаться в актуальном состоянии, вся персональная информация о пациентах должна обрабатываться так, чтобы обеспечить её конфиденциальность.
5. Обязанности владельца аптеки:
 - владельцы АО должны убедиться, что весь персонал ознакомлен со стандартами и руководствами Фармацевтического совета, понимает важность их соблюдения, а также осознает всю ответственность за их несоблюдение.

Основные принципы организации аптечного изготовления лекарственных препаратов

Для деятельности АО по изготовлению ЛП в Англии предусмотрено отдельное Руководство по изготовлению ЛП (далее — Руководство Британии)³⁰, согласно которому:

- ответственность за соблюдение несут собственники АО, которые также обязаны обеспечить исполнение иных нормативных

требований, связанных с законодательством об обращении ЛС;

- допустимы отступления от руководящих принципов, описанных в руководстве, в случаях, если достижение установленных стандартов может быть реализовано другими способами и при условии, что конечные результаты деятельности АО при отступлении от руководства будут валидированы;
- изготовление ВАЗ допускается при условии, что такие ЭЛП предназначены для последующей реализации через аптеки одной АО (как юридической единицы);
- пациент может ожидать, что изготовленные ЛП, будут соответствовать по качеству и безопасности такому же ЛП в случае его производства в рамках производственной лицензии.

С точки зрения надлежащих практик Руководство Британии выделяет пять принципов, которые должны соблюдаться в производственных аптеках:

Принцип № 1. Обеспечение безопасности ЭЛП для пациентов через систему эффективного управления рисками.

В каждой производственной аптеке должны быть разработаны и утверждены нормативные положения, которые позволяют минимизировать риски для пациентов, связанные с изготовлением ЛП. Такой принцип охватывает следующие ключевые аспекты.

1.1. Оценка рисков

Согласно Руководству Британии, под оценкой рисков подразумевается систематический анализ факторов, которые могут причинить вред пациентам или другим лицам, а также формирование необходимых мер для нивелирования таких факторов.

Методика оценки рисков должна демонстрировать свою эффективность по каждому адресу ведения фармацевтической деятельности и в том числе включать в себя положения и порядки о (об):

- фармацевтической экспертизе рецепта (проверка, несовместимостей, доз и т.п.);
- верификации методики изготовления ЛП;
- выявлении специфических рисков, связанных с исходным сырьем;
- обеспечении необходимого уровня обучения и квалификации персонала;
- соответствии помещений, оборудования и санитарного режима типам изготавливаемой номенклатуры;
- недопущении риска контаминации;
- обстоятельствах, при наступлении которых потребуются проведение повторной оценки рисков.

³⁰ Guidance for registered pharmacies preparing unlicensed medicines. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ckc.ru/3MEf3X>

1.2. Внутренний аудит

Для целей обеспечения соответствия стандартам безопасности и качества ЭЛП, необходимо проводить регулярный аудит процессов изготовления ЛП. При этом периодичность внутреннего аудита АО определяют самостоятельно, где временные промежутки должны быть обоснованы и отражать специфику деятельности каждой аптеки по адресу ведения фармацевтической деятельности. Аудит должен включать в себя как минимум:

- комплексную проверку помещений (температура, влажность, освещение, санитарные нормы);
- оценку оборудования и условий его эксплуатации;
- анализ процессов изготовления ЛП и их контроля качества;
- оценку уровня обучения и квалификации персонала;
- проверку ведения записей, в том числе по отношению к используемым методам изготовления ЛП, обеспечения прослеживаемости исходного сырья, надлежащей маркировке ЭЛП и хранению данных.

Результаты аудита должны использоваться для корректировки существующих процедур, устранения выявленных недостатков и повышения общего уровня качества оказываемых фармацевтических услуг.

1.3. Пересмотр оценки рисков

При возникновении изменений в условиях работы АО, которые влияют на процесс изготовления ЛП, необходимо провести пересмотр оценки рисков и соответствующих процедур. Такие изменения в том числе могут включать:

- замену фармацевтических работников;
- внедрение в процессы изготовления ЛП нового персонала;
- модернизацию или замену оборудования;
- изменение поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов;
- регистрацию произошедших инцидентов или поданных жалоб от населения и врачебного сообщества;
- изменение условий окружающей среды или технических характеристик помещений.

Пересмотр оценки рисков должен быть задокументирован и служить основанием для проведения новой оценки рисков в случаях, если это требуется.

1.4. Процедуры отзыва

АО должна иметь разработанные и валидированные процедуры отзыва, изъятия из обращения и последующего уничтожения изготовленных ЛП в случае выявления факторов, представляющих риск для пациентов. В таких

процедурах должно быть обозначено лицо, которое несет ответственность за исполнение указанных процедур, а также установлены соответствующие порядки, включающие последовательность действий и указание надзорных органов и (или) организаций, которые должны быть уведомлены о процедуре отзыва, изъятия из обращения и последующему уничтожению ЭЛП. В инструкциях должны быть предусмотрены дополнительные механизмы, позволяющие каждому сотруднику АО сообщить о подозрении на то, что ЛП может быть недоброкачественным или небезопасным.

1.5. Ответственность

По каждому адресу ведения фармацевтической деятельности должны вестись записи, по которым можно определить – кто из фармацевтов несет ответственность за изготовление конкретного ЛП, а также какие фармацевтические техники и другие сотрудники АО участвовали в этом процессе (если применимо).

1.6. Ведение записей

Все этапы изготовления ЛП должны документироваться. Продолжительность хранения записей должна быть обоснована и определяется АО самостоятельно. При этом период их хранения должен быть достаточен для того, чтобы провести расследование в случае возникновения инцидентов или поступления жалоб. Записи должны включать в себя информацию как минимум по отношению к:

а) Процессу изготовления ЛП, включая:

- описание ключевых этапов изготовления ЛП;
- подробные расчеты с проведением двойной проверки;
- дату составления рабочей карты (англ. Worksheet, стандартная операционная процедура по изготовлению ЛП);
- фамилия и имя фармацевта, изготовившего ЛП, ФИО фармацевта, одобрившего выпуск готовой продукции;
- фамилия и имя фармацевтического техника, участвовавшего в процессе изготовления ЛП (если применимо);

б) исходному сырью, включая:

- источник получения (производитель ЛС или оптовый дистрибутор);
- сертификат соответствия (если применимо)³¹;
- сертификат анализа (если применимо)³²;
- номер серии;
- срок годности (при наличии);
- фамилия и имя фармацевта, проверившего исходное сырье;
- описание упаковки.

³¹ Сертификат соответствия, подтверждающий, что исходное сырье соответствует установленным требованиям или спецификациям, но не содержит результатов тестирования.

³² Сертификат анализа, содержащий результаты результатов испытаний исходного сырья вместе с оценкой его соответствия заявленной спецификации.

в) изготовленному ЛП, включая:

- дату изготовления;
- номер серии;
- срок годности;
- дату отпуска пациенту.

г) пациенту, включая:

- фамилия и имя;
- адрес пациента;
- контактные данные (телефон, электронная почта и др.);
- образец маркировки, которая была нанесена на ЛП;
- фамилия и имя лица, создавшего макет этикетки.

д) рецепту (в случае отпуска по рецепту), включая:

- фамилия и имя врача (контактные данные);
- возраст пациента;
- прочие данные рецепта.

е) инцидентам и жалобам, включая:

- сообщения о предполагаемых побочных реакциях;
- жалобы и замечания.

Принцип № 2. Высокая профессиональная компетентность и непрерывное образование.

Все сотрудники АО, принимающие участвующие в изготовлении ЛП, должны обладать необходимой квалификацией, пройти советующее обучение и постоянно совершенствовать свои знания, навыки и умения.

2.1. Обучение

Допуск к осуществлению деятельности по изготовлению ЛП предоставляется только после освоения соответствующего уровня образовательной программы. Если сотрудник находится в процессе обучения, то за ним должен быть закреплен наставник, который будет осуществлять надлежащий контроль.

Для работы с ЭЛП персоналу АО требуются знания и навыки, выходящие за рамки розничной торговли ГЛФ.

Если сотрудник не обладает достаточной квалификацией, собственники АО должны организовать дополнительное обучение. Особое внимание необходимо уделять регулярному прохождению проверок знаний и навыков, особенно в ситуациях, когда осуществляется работа со специфическим исходным сырьем и (или) методами изготовления ЛП, в том числе с сырьем и методами, которые используются в относительно редких случаях.

Сотрудники, работающие с высокоопасным и (или) активным исходным сырьем (цитостатики, гормоны, биологическое сырье) [41] или в условиях, требующих соблюдения особых мер санитарного режима (изготовление стерильных ЛФ), должны пройти специальное обучение, соответствующее характеру выполняемой работы.

2.2. Записи об обучении

Собственники АО обязаны вести записи о прохождении обучения персонала и хранить информацию столько времени, сколько считается разумным и обоснованным. Такие записи должны быть доступны по запросу уполномоченных органов и организаций.

Принцип № 3. Соответствие производственной среды характеру выполняемой работы.

Помещения, предназначенные для изготовления ЛП, должны соответствовать необходимому уровню классов чистоты. Требуется реализовать все мероприятия по предотвращению контаминации и рисков ее возникновения.

3.1. Меры по минимизации загрязнения

Помещения, предназначенные для изготовления ЛП, должны быть спроектированы так, чтобы соответствовать характеру выполняемой работы. При наличии потребности необходимо иметь отдельные рабочие зоны для изготовления ЛП разных классов. Рабочая среда помещений должна соответствовать установленному классу чистоты.

Следует предпринять конкретные меры для предотвращения или минимизации риска перекрестной и микробиологической контаминации в ходе изготовления ЛП.

Описанные факторы должны быть учтены еще на этапе проведения первоначальной оценки рисков.

3.2. Записи по соблюдению санитарного режима

Необходимо вести записи по соблюдению санитарного режима, включая стандартные операционные процедуры по очистке помещений и оборудования, а также оценки микробиологической чистоты. Записи следует хранить столько времени, сколько считается разумным и обоснованным.

Принцип № 4. Порядок оказания фармацевтических услуг должен обеспечивать эффективность и безопасность ЭЛП.

4.1. Исходное сырье

Качество готовой продукции напрямую зависит от качества исходного сырья. АО должна убедиться, что оно поступает от проверенных поставщиков.

4.2. Контроль качества (англ. Quality Assurance)

Система контроля качества должна состоять как минимум из следующих элементов:

- использование рабочих карт;
- подтверждение количества и идентичности ингредиентов;
- наличие квалифицированного и обученного персонала;
- правильно обслуживаемое оборудование.

АО должна гарантировать надлежащее качество ЭЛП. При изготовлении серии ЛП, в том числе в виде ВАЗ, система контроля качества должна быть более расширенной (например, проведение полного химического контроля), чем в случае единичного изготовления ЭЛП.



Рисунок 1 – Требования по наличию лицензий для производителей лекарственных средств.



Рисунок 2 – Лицензионные требования в Соединенном Королевстве.



Рисунок 3 – Лицензионные требования для специальных лекарственных препаратов.



Рисунок 4 – Принципиальная схема организационных подходов изготовления лекарственных препаратов в Великобритании.

Примечание: ЭЛП — экстемпоральный лекарственный препарат; СЛП — специальный лекарственный препарат.

4.3. Информация для пациентов

В каждой производственной аптеке должна быть предусмотрена система информирования пациентов, согласно которой ответственный фармацевт (или иной компетентный фармацевтический работник) информирует его о том, что ему будет отпущен незарегистрированный ЛП, где, в определенных случаях, отсутствуют данные клинических исследований и информация о безопасности и эффективности таких ЛП.

Принцип № 5. Соответствие оборудования и помещений характеру выполняемой работы.

5.1. Специализированное оборудование и помещения

Аптека должна располагать оборудованием и помещениями, специально предназначенными в целях, для которых они будут использоваться сотрудниками. Оборудование должно быть высокого качества и точности (при необходимости), чтобы гарантировать изготовление качественных и безопасных ЭЛП.

5.2. Журналы обслуживания оборудования

Для каждого типа специализированного оборудования необходимо вести журналы технического обслуживания, включая данные о: проведенных поверках и калибровках; плановом и внеплановом техническом обслуживании; выявленных неисправностях и их устранении. Записи следует хранить столько времени, сколько считается разумным и обоснованным.

Руководство Британии рекомендует АО в своей

деятельности по изготовлению ЛП дополнительно использовать:

- Оранжевый справочник правил для производителей ЛС и оптовых дистрибуторов MHRA;
- Руководство PIC/S по надлежащей практике изготовления ЛП;
- Резолюцию о требованиях к качеству и безопасности изготовления лекарственных препаратов в аптечных организациях для особых нужд пациентов.

Аптечное изготовление в Британской фармакопее

Британская фармакопея (далее — БФ) содержит³³ 94 фармакопейные статьи на отдельные рецептуры ЭЛП в разных ЛФ, а также ряд общих фармакопейных статей (далее — ОФС), посвященных различным аспектам деятельности по изготовлению ЛП:

1. ОФС «Лекарственные препараты» (англ. Pharmaceutical preparations) — из Европейской фармакопеи и вводящей классификацию ЭЛП, в том числе изготовленных в виде ВАЗ [13];
2. ОФС «Незарегистрированные лекарственные препараты» (англ. Unlicensed Medicines).

В отличие от других мировых регуляторных систем, которые ранее были изучены авторами

³³ Авторам исследования доступна полная версия Британской фармакопеи 2022 года издания.

настоящего исследования, данная ОФС посвящена одновременно и ЭЛП, и СЛП (далее совместно — НЛП), что повторно подчеркивает преемственность надлежащих практик. В документе определены ключевые аспекты обеспечения качества при изготовлении (производстве) НЛП, включая соблюдение условий асептики, микробиологического контроля, сроков годности, маркировки и стабильности ЛП, а также указаны особенности проведения испытаний на растворение и однородность дозирования для пероральных суспензий. Особое внимание уделено необходимости соответствия используемых действующих и вспомогательных веществ фармакопейным стандартам, а также обеспечению безопасности для пациентов посредством строгого контроля за процессами изготовления. В частности, ОФС содержит следующие особенности:

- подчёркивается, что положения этой статьи не распространяются на действия по внутриаптечной фасовке ГЛФ;
- НЛП должны соответствовать фармакопейным требованиям при проведении испытаний, однако допускается использование альтернативных методов контроля качества в случае невозможности регулярного применения всего объема полного химического контроля и (или) конкретных методов анализа;
- каждая серия стерильных изготовленных (произведенных) НЛП должны подвергаться испытанию на стерильность, если срок годности НЛП составляет менее 90 суток, анализ проводится ретроспективно и является частью контроля в процессе изготовления (производства);
- в случае индивидуально изготовленных (произведенных) НЛП размер серии равен одной упаковке, в указанных обстоятельствах испытанию на стерильность подвергается одна упаковка НЛП, изготовленная (произведённая) за одну рабочую смену (непрерывный период работы с участием одних и тех же работников³⁴, в одинаковых условиях окружающей среды, с использованием того же оборудования и материалов). Если в течении одной рабочей смены не было изготовлено (произведено) ни одной серии НЛП, то должны быть предусмотрены контрольные образцы (англ. Dummy samples);
- испытания на стерильность могут не проводится в случае валидации процесса изготовления (производства) НЛП.

3. В приложении пятого тома БФ содержится дополнительная глава, посвященная НЛП, также подзаголовком «Незарегистрированные лекарственные препараты» (Руководство НЛП). В ней подчеркивается, что такого рода лекарственная терапия играет

важную роль в современной медицинской практике, одновременно такие ЛП требуют особого внимания со стороны врачей, фармацевтических работников и их изготовителей (производителей).

В документе говорится о том, что, как правило, владельцы специальной лицензии на производство ЛС, также обладают розничной фармацевтической лицензией и, по сути, осуществляют два вида деятельности на базе АО. На этот же факт ссылается и руководство MHRA для производителей СЛП. Описанная практика не является уникальной для Великобритании. Как уже было отмечено выше, аналогичная модель реализована в США — с аптеками типа 503A [42–44] и 503B, и в ЕС [45–47] — упомянутая модель перекликается с европейской резолюцией [48, 49]³⁵, согласно которой правила GMP³⁶ рекомендуется использовать в качестве справочника при изготовлении группы «ЛП с высоким риском», а Руководство по надлежащей практике изготовления ЛП PIC/S³⁷ — при изготовлении «ЛП с низким уровнем риска».

Кроме того, в дополнительных главах освещены вопросы, связанные с:

- использованием НЛП без консервантов, особенно в педиатрической и неонатальной практике;
- биоэквивалентностью пероральных жидкостей, особенно в случае ЛП с узким терапевтическим индексом, так как данные о биодоступности НЛП, как правило, отсутствуют, существует риск несоответствия клинически значимых показателей концентрации действующего вещества в крови и назначенной дозировкой ЛП, в связи с чем рекомендуется в отдельных случаях осуществлять необходимый клинический мониторинг;
- стабильностью НЛП, которая оценивается с учетом обширного перечня факторов, приведённых в БФ, которые влияют на срок годности изготавливаемой (производимой) продукции. В отдельных фармакопейных статьях (ФС), посвящённых конкретным рецептурам НЛП, приведены рекомендуемые сроки годности. Однако окончательное значение срока годности устанавливается лицами, ответственными за изготовление или производство ЛП.

Внутри Руководства НЛП выделяется специальный подраздел, посвящённый стандартам асептического изготовления (производства) ЛП. Необходимо выделить следующие ключевые особенности документа:

³⁵ Committee of Ministers, Council of Europe. Resolution CM/Res (2016) 1 on Quality and Safety Assurance Requirements for Medicinal Products Prepared in Pharmacies for the Special Needs of Patients, 2016.

³⁶ Scheme P.I.C. Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes, 2009.

³⁷ Scheme P.I.C. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments // PE 010i. – 2014

³⁴ Квалификация работников зависит от типа лицензии.

1. Подчеркивается, что специальная лицензия на производство ЛС появилась в британской регуляторике как логичное развитие деятельности по разведению (восстановлению) ЛП, что непосредственно связано с необходимостью минимизации риска микробиологического загрязнения, обеспечением точности дозирования и возможностью полного документального сопровождения всего процесса изготовления (производства ЛП).
2. В асептических помещениях (англ. Aseptic Units; асептический блок) изготавливают (производят) широкую номенклатуру ЛП (растворы парентерального питания, цитостатики, радиофармацевтические ЛП, и др. Отдельно подчеркивается, что осуществление деятельности по разведению (восстановлению) ЛП является фармакоэкономически выгодным.
3. Подраздел акцентирует необходимость внедрения комплексной системы обеспечения качества, охватывающей все этапы жизненного цикла препарата – от закупки исходного сырья до хранения и поставки готовой продукции. Такая система должна включать стандартные операционные процедуры, регулярный мониторинг окружающей среды и готовой продукции, валидацию процессов, обучение и сертификацию персонала, внутренние и внешние аудиты и др.
4. Любые манипуляции с цитостатическими ЛС должны осуществляться в боксах биологической безопасности II типа либо в фармацевтическом изоляторе, включая операции разведения (восстановления) токсичных ЛП.

В подразделе настоящей работы, посвященном Фармацевтическому совету, выше отмечалось, что он обязан проводить консультации с профессиональным сообществом (действующий бизнес, экспертные и образовательные организации и другие) перед внедрением каких-либо правил регулирующих профессиональную деятельность фармацевтических работников. Регулирующие документы Фармацевтического совета также как и БФ напрямую ссылаются на руководства Королевского фармацевтического сообщества (англ. Royal Pharmaceutical Society, RPS)³⁸, непрерывно осуществляющего свою деятельность с 1841 года. Так, упомянутый ранее подраздел БФ, посвященный стандартам асептического изготовления (производства) ЛП, рекомендует организовывать деятельность по изготовлению ЛП (без специальной лицензии на производство ЛП) согласно Руководству «Обеспечение качества услуг по асептическому приготовлению лекарственных

препаратов» RPS³⁹, которое по своему содержанию похоже на главу 797 Фармакопеи США (USP)⁴⁰. На него же отсылает Руководство Британии, а также Стандарт NHS по обеспечению асептического приготовления ЛП в больничных аптеках⁴¹. В Британии существуют другие НКО, выпускающие подобные документы, учитываемые в профессиональной деятельности АО и МО, однако RPS безусловно является ведущим.

В целом вся совокупность изученных в ходе настоящей работы стандартов, руководств и других нормативных правовых документов, посвященных особенностям и непосредственно процессам изготовления ЛП, опирается на основные принципы надлежащих практик, которые в высокой степени сопоставимы с главами 795, 797 и 800 USP, а также с Руководством по надлежащей практике изготовления ЛП PIC/S, что было подробно рассмотрено в соответствующей монографии [13] и отдельных научных публикациях [15, 16].

Финальная схема организационных подходов к изготовлению ЛП в Соединенном Королевстве представлена на рисунке 4.

Ограничения работы

Авторам исследования была доступна только полная версия БФ 2022 года издания, при этом онлайн-версия Британской фармакопеи (в редакции 2026 года), содержащая актуальные обновления и дополнения, недоступна для свободного ознакомления и требует специальной подписки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что существует специальная лицензия на производство ЛС, под таким видом деятельности, несомненно, стоит понимать именно аптечное изготовление ЛП, что подтверждается как из действующей практики Великобритании, так и из анализа нормативной правовой базы. Такой механизм выделяется по аналогии с подходом к деятельности аптек типа 503B в США. Авторам работы не удалось найти отдельных руководств, специально разработанных для изготовления ЛП медицинскими организациями без фармацевтической лицензии, однако проведенный анализ позволяет сделать вывод, что при такой деятельности используются те же стандарты, методики и нормы, которые применяются к АО. Таким образом, можно говорить о формировании единой системы нормативного обеспечения деятельности по изготовлению ЛП, включающей элементы регулирования как Европейского союза, так и США, а также внедрение «адаптированных» требований GMP в практику

³⁸ So L. About the royal pharmaceutical society, 2014.

³⁹ Quality Assurance of Aseptic Preparation Services: Standards. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3McSpY>

⁴¹ Assurance of aseptic preparation of medicines. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/3Mc68g>

аптечного изготовления ЛП. Подобная регуляторная конструкция указывает на трансграничную унификацию подходов и гармонизацию требований к качеству и безопасности ЭЛП.

Описанная унификация регуляторных требований подчеркивает возрастающую роль аптечного изготовления ЛП в современной системе здравоохранения, что напрямую связано с расширением функций АО в обеспечении пациентов персонифицированными ЛП. Все рассмотренные подходы в этом исследовании и в предыдущих работах авторов демонстрируют устойчивую тенденцию к тому, что деятельность АО становится ключевым звеном в обеспечении пациентов персонализированными ЛП всех видов терапии, что представляется логичным и целесообразным направлением развития фармацевтической деятельности, которое способствует более гибкому и ответственному обеспечению особых медицинских потребностей пациентов.

Такое расширение функционала АО невозможно без соответствующего развития концепции фармацевтической помощи как системного элемента здравоохранения, что подтверждается практикой стран с развитой регуляторной системой. Как показали результаты исследования —

фармацевтические работники способны внести существенный вклад в доступность, качество оказания медицинской и социальной помощи населению посредством развития концепции оказания фармацевтической помощи, при развитии которой необходимо рассматривать вопросы доступа граждан к необходимым ЛП комплексно. Британская система регулирования здравоохранения имеет отдельные законодательные документы, определяющие основы в области организации фармацевтического дела, функционирования АО, оказания ими фармацевтической помощи и предоставления фармацевтических услуг по широкому спектру компетенций.

В указанных обстоятельствах особенно заметным выглядит отставание российской нормативной правовой базы в регулировании аптечного изготовления ЛП, что подтверждает необходимость системных изменений. Настоящее исследование в очередной раз продемонстрировало, что сегодняшнее состояние правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в России нуждается в совершенствовании в части обращения ЭЛП и расфасованных ГЛФ, которое недостаточно урегулировано действующим законодательством и должно быть гармонизировано с международными нормами.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.Д. Мамедов — анализ нормативной и правовой информации, поиск и сбор литературных источников, написание и редактирование текста рукописи; Д.С. Юрочкин — анализ нормативной и правовой информации, поиск и сбор литературных источников, написание и редактирование текста рукописи; С.Н. Егорова — анализ нормативной и правовой информации, поиск и сбор литературных источников, написание и редактирование текста рукописи; З.М. Голант — анализ нормативной и правовой информации, поиск и сбор литературных источников, написание и редактирование текста рукописи; И.А. Наркевич — анализ нормативной и правовой информации, поиск и сбор литературных источников, 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

1. Allen L.V. Jr. Quality Control: Photodocumentation in Pharmacy Compounding // Int J Pharm Compd. — 2022. — Vol. 26, No. 2. — P. 116–117.
2. Uriel M, Marro D, Gómez Rincón C. An Adequate Pharmaceutical Quality System for Personalized Preparation // Pharmaceutics. — 2023. — Vol. 15, No. 3. — P. 800. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030800
3. Алексейчук Е.Ю., Ватанская О.А., Климкина Е.А. Система качества в аптечной организации как важный инструмент обеспечения оказания эффективной медицинской и фармацевтической помощи // Актуальные вопросы развития российской фармации — Ильинские чтения: Материалы XIV ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции, Санкт-Петербург, 21–22 ноября 2024 года. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2025. — С. 10–15. EDN: BJQDEJ
4. 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
5. Яруткин А.В., Багирова В.Л. Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2024. — Т. 14, № 5. — С. 572–579. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-5-572-579

6. Кугач В.В. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом // Вестник фармации. – 2021. – № 2 (92). – С. 64–79. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.64
7. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 37–45. EDN: MBCFCN
8. Майорова У.В., Козьярский И.С., Годовальников Г.В. Фармацевтическая помощь: история, современное состояние и перспективы развития (литературный обзор) // Рецепт. – 2015. – № 1. – С. 16–35. EDN: TZIWAR
9. Фаррахов А.З. Спрос на экстремальные препараты от органов власти критически низкий // Фармацевтический вестник. – 2025. – № 9 (1168). – С. 10.
10. Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстремальных 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
11. Багирова В.Л. Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 5. – С. 572–579. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-5-572-579
12. Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Эрдни-Гаряев С.Э., Яруткин А.В., Багирова В.Л., Гурьянов П.С., Лудий О., Ли В. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194
13. 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. – СПб.: Медиапепир, 2023. – 292 с. EDN: PZEVDF
14. 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
15. 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
16. 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. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 63–81. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590
17. Мамедов Д.Д. Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294–302.
18. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Зеликова Д.Д., Эрдни-Гаряев С.Э., Голант З.М., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 106–117. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189
19. Зеликова Д.Д., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Медведева Д.М. Исследование организационно-фармацевтических подходов к регулированию изготовления лекарственных препаратов на примере Нидерландов // Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения: Материалы XIII ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции (Санкт-Петербург, 30 ноября – 01 декабря 2023 года). – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2024. – С. 42–46. EDN: KZFYAO
20. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстремальных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации // Ремедиум. – 2021. – № 4. – С. 14–29. DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
21. 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
22. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С. Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 18–31. EDN: QMPWDN
23. Anderson M., Pitchforth E., Edwards N., Alderwick H., McGuire A., Mossialos E. United Kingdom: Health System Review // Health Syst Transit. – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–194.
24. Зенькова Л., Земцов А. Эффективность инноваций в системе здравоохранения Великобритании: сравнительный анализ с ведущими странами Европы и Беларусью // Наука и инновации. – 2022. – № 5. – С. 73–77. DOI: 10.29235/1818-9857-2022-5-73-77
25. Фролова Е.В. Организация медицинской помощи в Великобритании // Главврач. – 2017. – № 11. – С. 66–75. EDN: YASMFN
26. O'Donovan A., Duncan J.C., Li K.Y., Del-Nevo L., Gill A., Peak M., Alhnan M.A. The use of Special-Order products in England between 2012 and 2020: An insight into the need for Point-of-Care manufacturing // Int J Pharm. – 2023. – Vol. 637. – P. 122801. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122801
27. Donovan G., Parkin L., Wilkes S. Special unlicensed medicines: what we do and do not know about them // Br J Gen Pract. – 2015. – Vol. 65, No. 641. – P. e861–e863. DOI: 10.3399/bjgp15X688033

28. Pamphile G., Yaniv A., Burton S., Boreen C., Eggers G. Considerations for developing a health-system 503B outsourcing strategy // *Am J Health Syst Pharm.* – 2025. – Vol. 82, No. 6. – P. 350–358. DOI: 10.1093/ajhp/zxae271
29. Palumbo F.B., Rosebush L.H., Zeta L.M. Navigating through a complex and inconsistent regulatory framework: section 503B of the Federal Food Drug and Cosmetic Act outsourcing facilities engaged in clinical investigation // *Ther Innov Regul Sci.* – 2016. – Vol. 50, No. 3. – P. 270–278. DOI: 10.1177/2168479015618695
30. Qureshi N., Wesolowicz L., Stievater T., Lin A.T. Sterile compounding: clinical, legal, and regulatory implications for patient safety // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2014. – Vol. 20, No. 12. – P. 1183–1191. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.12.1183
31. Diamantis M.E. The Body Corporate // *Law & Contemp. Probs.* – 2020. – Vol. 83. – P. 133.
32. Wells K.M., Thornley T., Boyd M.J., Boardman H.F. Views and experiences of community pharmacists and superintendent pharmacists regarding the New Medicine Service in England prior to implementation // *Res Social Adm Pharm.* – 2014. – Vol. 10, No. 1. – P. 58–71. DOI: 10.1016/j.sapharm.2013.03.003
33. Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology // *Br J Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 83, No. 12. – P. 2615–2625. DOI: 10.1111/bcp.13394
34. Фисенко В.С., Фаррахов А.З., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Наркевич И.А. Обзор судебной практики в отношении государственных закупок экстремальных лекарственных препаратов за 2012–2022 годы // *Вестник Росздравнадзора.* – 2023. – № 5. – С. 19–30. EDN: XCIZZY
35. Behnam S.A., Amyot D., Mussbacher G., Braun E., Cartwright N., Saucier M. Using the Goal-oriented pattern family framework for modelling outcome-based regulations // *2012 Second IEEE International Workshop on Requirements Patterns (RePa).* – IEEE, 2012. – P. 35–40. DOI: 10.1109/RePa.2012.6359976
36. Ho S.S., Kember D., Lau C.B., Au Yeung M.Y., Leung D.Y., Chow M.S. An outcomes-based approach to curriculum development in pharmacy // *Am J Pharm Educ.* – 2009. – Vol. 73, No. 1. – P. 14. DOI: 10.5688/aj730114
37. Bohm N., Birmingham S., Grimsey Jones F., Gonçalves-Bradley D.C., Diamantopoulos A., Burton J.R., Laing H. The challenges of outcomes-based contract implementation for medicines in Europe // *Pharmacoeconomics.* – 2022. – Vol. 40, No. 1. – P. 1–17. DOI: 10.1007/s40273-021-01070
38. 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. EDN: CYOTYR
39. Ma Z., Zhao Z., Sun S., Li Y., An Z., Yan Y., Liu L. Impact of 'Chief-Pharmacist System' on drug expenditures and rational drug use // *Int J Clin Pharm.* – 2020. – Vol. 42, No. 1. – P. 167–173. DOI: 10.1007/s11096-019-00954-9
40. Ivey M.F. Rationale for having a chief pharmacy officer in a health care organization // *Am J Health Syst Pharm.* – 2005. – No. 9. – P. 975–978. DOI: 10.1093/ajhp/62.9.975
41. Power L.A., Coyne J.W. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm.* – 2018. – Vol. 75, No. 24. – P. 1996–2031. DOI: 10.2146/ajhp180564
42. Pritchett J., McCrory G., Kraemer C., Jensen B., Allen L.V. Jr. Certification, Accreditation, and Credentialing for 503A Compounding Pharmacies // *Int J Pharm Compd.* – 2018. – Vol. 22, No. 1. – P. 7–16.
43. Pritchett J., Mixon W., O'Connell K. Performance Improvement in 503A Compounding Pharmacies: A PLAN FOR ASSESSMENT, IMPLEMENTATION, AND SUSTAINED SUCCESS // *Int J Pharm Compd.* – 2016. – Vol. 20, No. 1. – P. 29–36.
44. Drummond J., Bennet D., Allen L.V. Jr. Pharmacogenomics: Precision Pharmacy in 503A Compounding // *Int J Pharm Compd.* – 2018. – Vol. 22, No. 2. – P. 95–107.
45. Minghetti P., Pantano D., Gennari C.G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe // *Health Policy.* – 2014. – Vol. 117, No. 3. – P. 328–333. DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010
46. van der Schors T., Amann S., Makridaki D., Kohl S. Pharmacy preparations and compounding // *Eur J Hosp Pharm.* – 2021. – Vol. 28, No. 4. – P. 190–192. DOI: 10.1136/ejhp-2020-002559
47. Scheepers H.P.A., Neerup Handlos V., Walser S., Schutjens M.D.B., Neef C. Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients // *Eur J Hosp Pharm.* – 2017. – Vol. 24, No. 4. – P. 218–223. DOI: 10.1136/ejhp-2016-001017
48. Scheepers H.P., Langedijk J., Neerup Handlos V., Walser S., Schutjens M.H., Neef C. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution // *Eur J Hosp Pharm.* – 2017. – Vol. 24, No. 4. – P. 224–229. DOI: 10.1136/ejhp-2016-001016
49. Scheepers H., Beaney A.M., Le Brun P., Neerup Handlos V., Schutjens M., Walser S., Neef C. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe // *Eur J Hosp Pharm.* – 2016. – Vol. 23, No. 1. – P. 50–53. DOI: 10.1136/ejhp-2015-000709

АВТОРЫ

Мамедов Деви Девич — научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5061-0729. E-mail: ofc.d.mamedov@gmail.com

Юрочкин Дмитрий Сергеевич — заместитель заведующего лабораторией регуляторных отношений и надлежащих практик, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4609-0155. E-mail: dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

Егорова Светлана Николаевна — доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности

Института фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Голант Захар Михайлович — кандидат экономических наук, заведующий лабораторией регуляторных отношений и надлежащих практик, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0256-6692. E-mail: zgolant@gmail.com

Наркевич Игорь Анатольевич — доктор фармацевтических наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5483-6626. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

УДК 615.275.4



Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях

Х.Г. Омарова¹, Н.Ю. Пшеничная^{1,2}, А.В. Горелов^{1,3}, В.С. Щербакова⁴,
К.Я. Заславская⁵, П.А. Белый³, А.В. Таганов²

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки

«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»,
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: omarova71@inbox.ru

Получена 05.11.2024

После рецензирования 30.07.2025

Принята к печати 15.08.2025

Цель. Проанализировать и обобщить имеющиеся результаты экспериментальных и клинических научных исследований синтетических аналогов лей-энкефалина и оценить возможности расширения спектра применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в перспективе у пациентов с заболеваниями различной этиологии.

Материалы и методы. Проведён анализ данных научной литературы в базах PubMed, eLibrary.ru и CyberLeninka. Глубина поиска составила 50 лет (с 1976 по 2024 гг.), список литературы включает 60 научных работ.

Результаты. Установлено, что благодаря антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствам, аналоги опиоидных пептидов широко применяются в России и за рубежом. Приведён ряд экспериментальных и клинических исследований, который доказывает, что агонисты δ -опиоидных рецепторов могут «смягчать» повреждения органов при самых разных заболеваниях, сопровождающихся оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Установлено, что их дозозависимый регуляторный эффект реализуется при внутривенном, внутримышечном и интраназальном введении. Проанализирована терапевтическая эффективность аналогов лей-энкефалина на основе тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина и отражены перспективы использования в клинической практике нового оригинального отечественного лекарственного препарата Амбервин® Пульмо с включением солей янтарной кислоты.

Заключение. Информация о функциональных свойствах аналогов лейцин-энкефалина, представленная в обзоре научных публикаций, свидетельствует о широких перспективах применения лекарственных препаратов на основе тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина с включением соли янтарной кислоты в комплексной терапии различных заболеваний с целью органопротекции.

Ключевые слова: дельта-опиоидный рецептор; аналоги лейцин-энкефалина и производные; тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин); сукцинат; острый респираторный дистресс-синдром; цитокиновый шторм; COVID-19; органопротекция; синдром ишемии-реперфузии

Список сокращений: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; АПФ 2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОП — опиоидные пептиды; ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Х.Г. Омарова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Горелов, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов. Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349

© Х.Г. Омарова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Горелов, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, 2025

For citation: Kh.G. Omarova, N.Yu. Pshenichnaya, A.V. Gorelov, V.S. Shcherbakova, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, A.V. Taganov. Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349

Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases

Kh.G. Omarova¹, N.Yu. Pshenichnaya^{1,2}, A.V. Gorelov^{1,3}, V.S. Shcherbakova⁴,
K.Ya. Zaslavskaya⁵, P.A. Bely³, A.V. Taganov²

¹ Central Research Institute of Epidemiology,
3A Novogireevskaya Str., Moscow, Russia, 111123

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., Bldg 1, Moscow, Russia, 125993

³ Russian University of Medicine,
20/1 Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁴ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁵ National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

E-mail: omarova71@inbox.ru

Received 05 Nov 2024

After peer review 30 July 2025

Accepted 15 Aug 2025

The aim. To analyze and summarize the available results of experimental and clinical scientific studies of synthetic analogs of leu-enkephalin; to evaluate the expansion of the spectrum of application of the original medicine based on hexapeptide succinate in patients with various diseases of different etiologies.

Materials and methods. An analysis of scientific literature data in the PubMed, eLibrary.ru and CyberLeninka databases was carried out. The search depth was 50 years (from 1976 to 2024), the list of references includes 60 scientific papers.

Results. It was revealed that receptors for endogenous opioid peptides are widespread in living organisms. Modern neuropharmacology recognizes 4 main types of opioid receptors: μ (MOR) — mu, δ (DOR) — delta, κ (KOR) — kappa and NOP — nociceptive receptor, which bind to endogenous opioids such as enkephalins, endorphins, endomorphins, dynorphins and nociceptin. Due to their antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory properties, analogs of opioid peptides are widely used in Russian medicine. A number of experimental and clinical studies are presented, to prove that agonists of delta-opioid receptors can “soften” organ damage in a variety of diseases accompanied by oxidative stress and endothelial dysfunction. The dose-dependent regulatory effect is realized with intravenous, intramuscular and intranasal administration. The therapeutic efficacy of leu-enkephalin analogs based on tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine is analyzed, and the prospects for using the new original Russian medicine Ambervin® Pulmo with the inclusion of succinic acid salts are also discussed.

Conclusion. The information on the functional properties of leucine-enkephalin analogs presented in the article indicates broad prospects for the use of medicines based on tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine with the inclusion of succinic acid salt in the complex therapy of many diseases for the purpose of organ protection.

Keywords: delta opioid receptor; leucine-enkephalin analogs and derivatives; tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (dalargin); succinate; acute respiratory distress syndrome; cytokine storm; COVID-19; organ protection; ischemia-reperfusion

Abbreviations: WHO — World Health Organization; ARVI — acute respiratory viral infection; ACE 2 — angiotensin-converting enzyme 2; ARDS — acute respiratory distress syndrome; OP — opioid peptides; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CHD — coronary heart disease; LPO — lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 была официально объявлена завершённой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в мае 2023 года, однако периодические, в том числе сезонные, подъемы заболеваемости этой инфекцией все также продолжают представлять угрозу здоровью всего человечества¹. Регистрируются случаи

заболевания, требующие госпитализации и приводящие к смертельным исходам. Ключевой проблемой становится быстрая эволюция вируса: появляющиеся варианты штаммов SARS-CoV-2 всё чаще оказываются резистентными к иммунной защите, сформированной после предыдущих инфекций или вакцинации.

Вирус связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности клетки и проникает внутрь, где использует клеточные механизмы для репликации своего генома и синтеза вирусных частиц. Этот процесс инициирует воспалительный ответ,

¹ После окончания международной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения ЕРБ ВОЗ запускает план перехода к новому этапу действий в связи с COVID-19. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/12-06-2023-with-the-international-public-health-emergency-ending--who-europe-launches-its-transition-plan-for-covid-19>

характеризующийся активацией иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию воспаления в поражённых тканях [1, 2].

Разнообразие клинических проявлений в остром периоде заболевания обусловлено тем, что АПФ2 — основной рецептор входа SARS-CoV-2, который экспрессируется на мембранах клеток самых разных органов и тканей. Клетки слизистой оболочки ротовой и носовой полости, лёгких, сердца, пищеварительного тракта, печени, почек, селезёнки, мозга, а также стенки сосудов могут быть поражены, что объясняет значительный спектр потенциального повреждения органов при инфицировании SARS-CoV-2 [1, 2].

Последние исследования показали, что ряд симптомов может сохраняться в течение длительного времени после перенесённой инфекции. Данное состояние, которое может развиваться как у пациентов с лёгким течением COVID-19, так и у тех, кто перенёс заболевание в тяжёлой форме, затрагивающее различные органы и системы, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, желудочно-кишечную и опорно-двигательную системы, получило название «длительный COVID» (Long COVID) и было признано научным сообществом. Самые распространённые симптомы Long COVID — усталость, одышка, нарушения работы сердца, когнитивные расстройства, включая проблемы с памятью и концентрацией внимания, нарушение сна, симптомы посттравматического стрессового расстройства, миалгии и головные боли [1].

Известно, что ухудшение состояния пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 связано с повышением содержания цитокинов, что может приводить к таким осложнениям, как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [2, 3]. В свою очередь, исходом этих состояний могут стать полиорганная недостаточность и летальный исход.

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция лежат в основе многих тяжёлых заболеваний разной этиологии и приводят к повреждениям органов и тканей на клеточном уровне. В связи с этим поиск эффективных противовоспалительных препаратов с органопротективными свойствами стал особенно актуальной задачей в период пандемии COVID-19 и продолжает оставаться одним из самых востребованных запросов медицинского сообщества. Безопасность широкого спектра доз, высокая эффективность и минимальное количество нежелательных реакций — основные требования, предъявляемые к лекарственным препаратам. Известно, что аналоги опиоидных пептидов (ОП), которые соответствуют этим параметрам, применяются в клинической практике в России [4].

В настоящее время уже накоплено достаточно доказательств того, что агонисты дельта-опиоидных рецепторов могут смягчать повреждения разных органов. Синтетические аналоги лей-энкефалина нашли применение в схемах патогенетической терапии при многих заболеваниях: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитах, пневмониях различного генеза, COVID-19, ОРДС, метаболических и токсико-химических поражениях печени, синдроме полиорганной недостаточности, септическом шоке, ишемическом инсульте, инфаркте миокарда. Несмотря на гетерогенность этиологии заболеваний, при которых применялись синтетические аналоги лей-энкефалинов и неясный механизм их действия, они продемонстрировали выраженные органопротективные свойства, что показано в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Разработка лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов на сегодняшний день является одним из перспективных направлений и позволяет расширить спектр их применения при различных заболеваниях.

ЦЕЛЬ. Проанализировать и обобщить имеющиеся результаты экспериментальных и клинических научных исследований синтетических аналогов лей-энкефалина и оценить расширение спектра применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в перспективе у пациентов с различными заболеваниями вне зависимости от этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы поисковые базы данных PubMed, КиберЛенинка, eLibrary.ru. В качестве ключевых слов для поиска использовали: «дельта-опиоидный рецептор» (opioid receptor), «аналоги лейцин-энкефалина и производные» (leu-enkephalin, leucine/analogs and derivatives), «тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин)»; «сукцинат» (succinate); «острый респираторный дистресс-синдром» (acute respiratory distress syndrome); «цитокиновый шторм» (cytokine storm); COVID-19, «органопротекция» (organ protection), «ишемическо-реперфузионное повреждение» (ischemia-reperfusion injury).

Простой поиск «leucine enkephalin» в PubMed (на 11.07.2024) продемонстрировал около 30 000 результатов. Пик публикационной активности по ключевым словам «opioid receptor» или «opioid peptide» отмечается на 2000-е и 2010-е годы. Например, в 1986 году по этим запросам найдено около 700 статей, в то время как в 2016 — 2500, а в 2021 — 2800. Количество статей по опиоидным пептидам («opioid peptide») стабильно составляет сотни в год. В 2024 году (данные до 11.07.2024) уже опубликовано >300 статей по этому запросу.

Глубина поиска составила 50 лет (с 1976 по 2024 гг.). Большинство исследований проводились на экспериментальных моделях *in vitro* или моделях *in vivo*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доклинические исследования

Исследования *in vitro*

Опиоиды представляют собой природные, синтетические или полусинтетические химические соединения, которые взаимодействуют с опиоидными рецепторами, вызывая анальгезию и другие физиологические эффекты [5]. Их клиническое применение началось после выделения морфина из опийного мака (*Papaver somniferum* L.) в 1806 году. Среди алкалоидов опиума фармакологическую значимость представляют морфин (10–15%), кодеин (1–3%), носкапин (4–8%), папаверин (1–3%) и тебаин (1–2%) [6]. Эти экзогенные лиганды связываются с теми же рецепторами, что и эндогенные ОП, включая энкефалины, эндорфины, эндоморфины, динорфины и ноцицептин/орфанин.

Гипотеза о существовании опиоидных рецепторов была впервые предложена в 1950-х годах, однако экспериментальные доказательства их разнообразия были получены лишь в 1970-х годах при изучении механизмов действия анальгетиков. Таким образом, были обнаружены первые два типа опиоидных рецепторов, которые были названы в честь препаратов, использованных в этих исследованиях, чтобы различать их: мю (μ) — для морфина и каппа (κ) — для кетоциклазоцина [7]. Третий тип опиоидных рецепторов был обнаружен в семьявыносящих протоках мышей — его фармакологический профиль существенно отличался от ранее идентифицированных (μ и κ) и был назван дельта (δ), чтобы обозначить это различие [8]. Вместе μ , κ и δ , опиоидные рецепторы (MOR, KOR, DOR соответственно) считаются классическими опиоидными пептидными рецепторами на основании их структурной гомологии и чувствительности к неселективному антагонисту опиоидных рецепторов — налоксону [9].

Позднее был идентифицирован четвертый тип рецептора, структурно гомологичный классическим опиоидным рецепторам, но не чувствительный к традиционным опиоидным лигандам [10]. После открытия его эндогенных лигандов — ноцицептина [11] и орфанина [12] — рецептор стал обозначаться как NOR (ноцицептиновый рецептор). Несмотря на структурное сходство, NOR часто исключают из классической группы из-за его нечувствительности к налоксону.

Четыре основных семейства эндогенных ОП демонстрируют преимущественную активность в

отношении соответствующих рецепторных систем: β -эндорфины (MOR), динорфины (KOR), энкефалины (DOR) и ноцицептин/орфанин (NOR) [13]. Однако как эндогенные, так и экзогенные опиоиды редко проявляют абсолютную селективность и чаще активируют разные типы рецепторов [14].

Опиоидные рецепторы широко представлены в ЦНС и периферической нервной системе [15]. На периферии они экспрессируются в лёгких, сердце, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе, модулируя органнне функции, воспалительные процессы и гомеостаз [16]. Дополнительная локализация включает нейроэндокринные клетки (надпочечники, гипофиз), иммунные клетки (лейкоциты) и эктодермальные клетки, где опиоидные рецепторы участвуют в регуляции ноцицепции и воспаления [5]. Сигнальная трансдукция осуществляется через взаимодействие с эндогенными лигандами (β -эндорфины, динорфины, энкефалины, ноцицептины), обеспечивающими поддержание гомеостаза в физиологических условиях.

Значение ОП в регуляции физиологических систем было последовательно раскрыто во второй половине XX — начале XXI века. Первоначально их действие связывали исключительно с ЦНС через μ -, δ - и κ -рецепторы [14, 17], но позднее выявили их периферические эффекты, включая модуляцию иммунного ответа (например, мет-энкефалин при ревматоидном артрите) [18, 19]. ОП образуются из трёх основных предшественников (проопиомеланокортина, проэнкефалина, продинорфина) путём протеолитического процессинга с последующими модификациями (ацетилирование, фосфорилирование), определяющими их активность [20].

Периферические эффекты (снижение перистальтики, модуляция воспаления) опосредованы всеми рецепторами: MOR — угнетение дыхания, запор; DOR — кардиопротекция, антидепрессивный эффект; KOR — седация, модуляция настроения, диурез; NOR — опосредует биполярные болевые эффекты: гипералгезию (низкие дозы) и анальгезию (высокие дозы) [21]. Кроме того, известно о двух подтипах δ -рецепторов, которые связываются с энкефалинами (предшественником которых является проэнкефалин). Они играют немаловажную роль в анальгезии и снижении моторики желудка [20, 22].

Опиоидная система считается одной из самых сложных нейромедиаторных систем организма, играющей решающую роль в основных биологических процессах. Использование экзогенных опиоидов для анальгезии имеет ограничения из-за их нежелательных побочных эффектов, включая седацию, угнетение дыхания и запоры. Однако эксперименты показали, что препараты, связывающиеся с δ -опиоидными

рецепторами (DOR), не оказывают побочных эффектов на дыхательную систему и ЖКТ. Активация DOR усиливает сигналы, способствующие выживанию, и уменьшает окислительное повреждение нейронов [23], а активация DOR уменьшает ионный дисбаланс, вызванный гипоксией [24]. Показано, что степень угнетения дыхания зависит от стимулируемого рецептора: MOR вызывает более значительное снижение частоты дыхания, чем DOR и KOR [25]. Таким образом, разработка препаратов, специфичных к DOR, может оказаться клинически полезной.

Недавние исследования показывают, что энкефалины действуют как модуляторы сердечной функции и играют жизненно важную роль в старении, ишемическом preconditionировании, сердечной недостаточности и гипертонии [26]. Биологическая активность пептидов во многом определяется их посттрансляционными модификациями, такими как ацетилирование, фосфорилирование, метилирование и гликозилирование [27, 28]. Особый интерес представляют ОП — эндорфины и энкефалины, которые активно участвуют в регуляции иммунных процессов. Их синтез осуществляется различными клетками иммунной системы, включая макрофаги, лимфоциты, моноциты и тучные клетки [29].

Продукция этих пептидов находится под цитокиновым контролем: в частности, уровень энкефалина повышается под влиянием интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [30, 31].

Различные классы пептидов демонстрируют разнонаправленное влияние на антителообразование в моделях воспаления, тогда как α -эндорфин и лей-энкефалин подавляют этот процесс, β -эндорфин усиливает его в 2–3 раза [32].

Действие ОП на иммунные реакции характеризуется дозозависимостью: физиологические концентрации стимулируют иммунитет, высокие — угнетают [33]. Исследование С.В. Гейна и соавт. (2020) продемонстрировало их модулирующее влияние не только на гуморальное, но и на клеточное звено иммунитета, включая функциональную активность NK-клеток, пролиферацию Т-эффекторов и хемотаксис лейкоцитов: β -эндорфин повышает активность NK-клеток через MOR-рецепторы, а энкефалины ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов [34].

Важным аспектом является участие ОП в регенераторных процессах. Установлено, что лейкоциты усиливают синтез эндорфинов в очаге воспаления, которые в свою очередь стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов [35]. Кроме того, повышенная секреция энкефалинов иммунокомпетентными клетками также усиливает бактерицидную активность сыворотки крови [36].

Исследования *in vivo*

Согласно данным исследования С.W. Tang и соавт., экспериментальное введение лей-энкефалина в дозе 5 мг/кг повышало выживаемость лабораторных животных. Показано, что данный эффект ассоциирован со снижением сывороточных уровней не только «ранних» провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1), но и «позднего» медиатора воспаления — HMGB1. Важно отметить, что эффективность ОП сохранялась как на начальном этапе развития модели септического шока, так и в более поздней фазе [37].

Противовоспалительные свойства синтетического аналога лей-энкефалина были подтверждены в работах российских исследователей (2020): на модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей его применение достоверно снижало летальность [38, 39].

В серии экспериментов на крысах было установлено, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина улучшает показатели метаболизма коллагена в тканях печени и почек в условиях повторяющегося стресса, а также усиливает метаболическую активность почек при экспериментальном сахарном диабете [40].

Стресс-протективная активность препарата была продемонстрирована в нескольких экспериментальных и клинических работах. Например, 28-дневный курс интраназального введения гексапептида (0,2 мг/кг) на фоне ulcerогенного стресса привёл к нормализации индекса распределения молекул средней массы в сыворотке крови крыс [41]. Нормализация площади ядрышек гепатоцитов и снижение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) отмечались в печени и сыворотке крови крыс, перенёсших антенатальную гипоксию и получавших внутрибрюшинное введение аналога лей-энкефалина (100 мкг/кг), что свидетельствует о выраженной антиоксидантной защите [42, 43]. Кроме того, в работе Н.А. Бебяковой с соавт. было показано, что на фоне острого стресса введение пептида крысам вызывало достоверное повышение уровня NO по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что подтверждает его стресс-лимитирующие свойства и взаимодействие с эндотелиальными факторами [44].

Экспериментальные данные также свидетельствуют об участии ОП в нейроэндокринной регуляции процессов, связанных с приёмом пищи и пищеварением. Оказалось, что энкефалины играют важную роль в контроле когнитивных функций, таких как обучение и память, а также в регуляции аппетита, жажды и полового поведения. По результатам сравнительного исследования Т.А. Сзырук и соавт. (2012), проведённого на мышах, получавших высококалорийную пищу, было установлено, что введение эндогенных опиоидов

способствует повышению энергетического обмена и снижает интенсивность набора массы. В связи с этим, агонисты δ -опиоидных рецепторов можно охарактеризовать не только как средства, способные корректировать пищевое поведение, но и устранять метаболические нарушения [45]. Конечно, данные, полученные в ходе испытаний на животных моделях, еще предстоит изучить для применения в клинической практике.

Клинические исследования

Первый в мире пептидный препарат на основе аналога лей-энкефалина — тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) — был разработан в СССР в 1983 году в лаборатории профессора М.И. Титова (ВКНЦ АМН СССР) [46]. С момента создания он нашел успешное применение в гастроэнтерологии для стимуляции регенерации тканей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических панкреатитах, а также панкреонекрозах [46, 47]. Кроме того, продемонстрирована способность препарата корректировать нарушения липоперекисного гомеостаза у пациентов с эрозивно-язвенной гастропатией [35].

В исследовании болезни Крона добавление тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина к стандартной терапии 5-АСК привело к достоверному улучшению показателей гистологической и пролиферативной активности, а также снижению интенсивности свободнорадикального окисления по сравнению с монотерапией [48].

Способность аналога лей-энкефалина защищать организм от воздействия стрессовых факторов показана во многих исследованиях. Его органопротективные свойства проявляются уменьшением выброса кортизола и катехоламинов, интенсивности процесса ПОЛ, снижением образования свободных радикалов. Все эти процессы уменьшают вредное воздействие свободных радикалов на липиды клеточных мембран, способствуя эффективной защите клеток от повреждения, к которому приводит окислительный стресс [46].

Влияние гексапептида на показатели углеводного обмена оценивалось в клиническом исследовании с участием 123 пациентов (средний возраст $56,7 \pm 5,1$ года) со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом. Из 123 пациентов, 63 получали стандартную терапию ИБС (группа контроля), а 60 пациентам основной группы дополнительно назначался тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин интраназально в дозе 2 мг/сут курсами по 10 дней в течение 3 мес.

В результате у пациентов, получавших

пептидную терапию, зафиксировано достоверное снижение исходно повышенных показателей: уровня инсулина на 21,7% ($p < 0,001$), С-пептида на 8,9% ($p = 0,017$) и индекса HOMA-IR на 38,2% ($p < 0,001$). В группе контроля значимых изменений в углеводном обмене не отмечено, тогда как в основной группе положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, прерывистое интраназальное введение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в комбинации со стандартной терапией способствовало снижению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, что подтвердило его способность корректировать нарушения углеводного обмена [49].

Способность синтетического аналога лей-энкефалина стабилизировать метаболический гомеостаз за счёт снижения окислительного стресса и торможения патологических процессов продемонстрирована также при заболеваниях печени, связанных с токсическими воздействиями и метаболическими нарушениями [50].

При состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (синдром полиорганной недостаточности, септический шок, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, респираторный дистресс-синдром), показана способность пептида в дозе 50–200 мкг/кг (при внутривенном введении) ингибировать дегградацию межклеточных контактов эндотелиоцитов и предотвращать их апоптоз [51].

В то же время, продукты расщепления препарата могут длительное время циркулировать в крови несмотря на то, что период полураспада составляет в среднем 15 мин. При этом эндоназальное введение растворов пептидов влечёт за собой непосредственное проникновение в спинномозговую жидкость, минуя гематоэнцефалический барьер. Поэтому интраназальное введение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата доказано и используется для усиления эффекта [52].

Терапия диацетатом гексапептида продемонстрировала значимую эффективность у пациентов с COVID-19, осложненным ОРДС средней и тяжёлой степени. На фоне лечения отмечено существенное сокращение частоты и длительности применения неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ). На 6 сут терапии потребность в НИВЛ регистрировалась в 4,9 раза реже ($p = 0,020$), а на 7 сут — в 6,7 раза реже ($p = 0,013$) по сравнению с контрольной группой.

В основной группе, получавшей аналог лей-энкефалина, положительная динамика по данным КТ-исследования наблюдалась в 3,2 раза чаще ($p = 0,040$), чем в группе контроля.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препарата воздействует на ключевые патогенетические механизмы развития ОРДС: способствует уменьшению площади поражения легочной ткани и повышает индекс оксигенации. Указанные эффекты, наиболее выраженные на 4–7 сут терапии, вероятно, обусловили положительную клиническую динамику у пациентов [53].

Таким образом, результаты пилотного исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность применения тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата для патогенетической терапии COVID-19.

В результате проведенных исследований доказаны пульмо-, кардио-, гепато-, гастро-, панкреато-, церебропротективные, а также антиноцицептивные эффекты. Дальнейшее изучение роли нейропептидов и опиоидной системы оказалось перспективным для разработки новых лекарственных препаратов на основе синтетических ОП.

Исследования аналога лей-энкефалина Амбервин®Пульмо в период пандемии COVID-19

Многолетний опыт успешного применения тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в различных областях медицины, подкреплённый положительными результатами доклинических и клинических исследований, послужил основанием для изучения его органопротективных свойств в условиях пандемии COVID-19. В данном контексте первоочередное внимание было уделено пульмопротективному эффекту данного синтетического аналога лей-энкефалина, который был успешно подтверждён [54].

В 2021 году фармацевтической компанией «Промомед Рус» был разработан оригинальный препарат Амбервин®Пульмо, в котором впервые была реализована рациональная комбинация двух биологически активных компонентов с подтверждённой эффективностью — соли янтарной кислоты и синтетического гексапептида (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина). Применение препаратов янтарной кислоты (ЯК) в клинической практике ведёт отсчёт с 1972 г., когда Фармкомитетом Минздрава СССР было выдано разрешение на её медицинское использование. Способность сукцината модулировать энергетический метаболизм за счёт участия в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, а также поддерживать синтез АТФ в условиях гипоксии, лежит в основе широкого терапевтического применения ЯК [55–58].

В ходе проведенных исследований по оценке специфической фармакологической активности препарата на модели ОРДС при внутривенном и

сочетанном внутримышечном и ингаляционном введении мышам линии С57В1 был подтверждён пульмопротективный эффект [59]. Результаты определения уровня цитокинов в лёгочной ткани показали значительное увеличение уровня ИЛ в контрольной группе по сравнению с другими группами контроля, что указывает на развитие у животных данной группы «цитокинового шторма». Применение исследуемого препарата способствовало значительному (более, чем в 2 раза) снижению уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в лёгочной ткани.

Результаты гистологического анализа показали позитивные изменения в лёгочной ткани при введении исследуемого препарата, выражающиеся в умеренной степени выраженности интерстициального отёка, отсутствии отёчной жидкости в альвеолах, бронхах и бронхиолах.

Доклинические исследования тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината продемонстрировали, что внутримышечное введение препарата на фоне развития ОРДС сокращало площадь распространения воспалительного инфильтрата. Причём гексапептида сукцинат почти в 2 раза чаще повышал выживаемость животных по сравнению с гексапептида диацетатом: выживаемость повысилась на 70%, а в группе сравнения — на 35%.

Таким образом, в результате экспериментальных исследований было показано, что выраженный противовоспалительный эффект при введении тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината формируется вследствие подавления синтеза одного из основных провоспалительных медиаторов цитокинового шторма в лёгких — ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-1β), и одновременного повышения образования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [59]. Возможно, что эффективность действия тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината объясняется включением в структуру препарата, с одной стороны, фрагмента ЯК, которая усиливает его антиоксидантные свойства, а с другой — агониста δ-опиоидных рецепторов гексапептида, который подавляет синтез провоспалительных цитокинов в лёгких и тормозит поступление в системный кровоток одного из основных медиаторов цитокинового шторма — ИЛ-6.

Клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости внутримышечного и ингаляционного применения препарата гексапептида сукцината в комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 было проведено на базе 10 исследовательских центров на территории России в 2022 году

и подтвердило результаты, полученные на доклиническом этапе [59].

Пациенты ($n=312$) старше 18 лет, госпитализированные с COVID-19 средней степени тяжести, были рандомизированы на 3 группы: первая получала стандартную терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (далее — Временные методические рекомендации) в течение 10 дней; вторая — гексапептида сукцинат внутримышечно по 1 мг/сут; третья — тот же препарат ингаляционно по 10 мг/сут в течение 10 дней. Терапия гексапептидом сукцината, как при внутримышечном, так и при ингаляционном введении, способствовала сокращению продолжительности болезни и полному исчезновению симптомов заболевания более чем у 80% пациентов. Эффективность препарата была подтверждена и у коморбидных пациентов. Применение препарата ассоциировалось с восстановлением функции лёгких, нормализацией оксигенации, исчезновением одышки, снижением уровня С-реактивного белка ниже 10 мг/л и сокращением продолжительности симптомов по сравнению со стандартной терапией. Также отмечено снижение показателей воспаления (СОЭ, ИЛ-6, d-димер) и метаболических параметров (лактат, триглицериды). При этом статистически значимых различий в частоте и характере нежелательных явлений между группами терапии выявлено не было [59].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината в комплексной терапии COVID-19 в ингаляционной или внутримышечной форме у пациентов приводит к сокращению длительности и уменьшению выраженности симптомов COVID-19. Кроме эффективности, была показана безопасность гексапептида сукцината, что подтверждает целесообразность применения препарата в схемах патогенетической терапии COVID-19. По результатам, полученным в ходе данного исследования, препарат был включен во Временные методические рекомендации [59].

Позднее, в клиническом исследовании, проведённом О.А. Радаевой и соавт. также изучались цитокин-опосредованные эффекты Амбервин®Пульмо в острый период COVID-19 и в период реконвалесценции. Были сформированы 3 группы больных COVID-19. В 1 группе ($n=14$) в дополнение к стандартной терапии COVID-19 пациентам вводили препарат внутримышечно по схеме 1 мг 1 р/сут в течение 10 дней; 2 группа ($n=13$) в дополнение к стандартной терапии COVID-19 получала препарат ингаляционно по 10 мг 1 р/сут

в течение 10 дней; 3 группе ($n=17$) проводилась стандартная терапия в соответствии с Временными методическими рекомендациями [60].

Сокращение дней госпитализации в группах, получавших гексапептида сукцинат и повышение уровня ИФН- β на фоне подавления роста HMGB1 (цитокиновый медиатор, ассоциированный с неблагоприятным течением COVID-19) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, отражают положительную динамику, более выраженную при внутримышечном введении данного аналога лей-энкефалина [60].

Известно, что снижение HMGB1 минимизирует риск формирования сердечно-сосудистых постковидных осложнений, в то время как на фоне повышения HMGB1 усиливается синтез молекул эндотелиальной адгезии и нарушается барьерная функция эндотелиоцитов [39, 60]. Снижение уровня HMGB1 является одним из наиболее значимых преимуществ препарата на основе гексапептида сукцината, что позволяет расширить возможность применения данного препарата в терапии других заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По оценкам экспертов ВОЗ, SARS-CoV-2 продолжит эволюционировать, что приведёт к возникновению новых вариантов вируса с непредсказуемыми свойствами. Несмотря на предшествующий иммунный опыт (перенесённое заболевание или вакцинация), сохраняется риск повторного заражения, в том числе коинфекции различными штаммами. В связи с этим остаётся актуальным поиск новых эффективных и безопасных фармакологических средств с противовоспалительной и органопротективной активностью.

Установленный в доклинических и клинических исследованиях органопротективный эффект гексапептида сукцината, а также его способность корректировать нарушения противовирусного иммунитета, позволяют рассматривать ОП в качестве перспективных соединений для терапии респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей различной этиологии (ОРВИ, пневмонии), постинфекционных состояний (включая постковидный синдром) и других заболеваний разной этиологии. Перспективность их изучения дополнительно подтверждается вовлечённостью ОП в патогенез широкого круга состояний — от психических (шизофрения, зависимости) и метаболических (ожирение) расстройств до соматической патологии, что открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий в различных областях медицины. Таким образом, создание лекарственных средств на основе регуляторных пептидов, обладающих широким спектром фармакологической

активности, представляет собой одно из наиболее перспективных направлений фармакологии.

Фармакологический профиль сукцината гексапептида, включая его клинические эффективность и безопасность, подтвержден данными экспериментальных и клинических исследований. Показано, что комбинация сукцината с ОП модулирует иммунный ответ, влияя на активность макрофагов и подавляя выработку провоспалительных цитокинов. Данное проявление усиливает противовоспалительную активность соединения и открывает перспективы его применения при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника.

Кроме того, сукцинат в составе препарата улучшает энергетический метаболизм в нейронах и обеспечивает защиту от окислительного стресса, что лежит в основе наблюдаемых нейропротективных эффектов, включая снижение тревожности и улучшение эмоционального состояния. Для подтверждения эффективности при нейродегенеративных заболеваниях, депрессии, хронической нейропатической боли и когнитивных нарушениях необходимы дальнейшие контролируемые клинические исследования.

Синтетический аналог лей-энкефалина-лейцил-аргинина сукцинат также демонстрирует вазопротективное действие, которое реализуется через снижение проницаемости сосудистой стенки,

нормализацию микроциркуляции и стимуляцию репаративных процессов в поврежденных тканях. Кардио- и пульмопротективные свойства соединения позволяют рассматривать его как перспективный компонент комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и пневмоний различной этиологии, особенно внебольничных.

Проведенный анализ выявил ряд ограничений, связанных с недостаточной изученностью молекулярных механизмов действия аналогов лей-энкефалина, в частности, их селективности в отношении подтипов δ -опиоидных рецепторов. Кроме того, отсутствуют данные долгосрочного наблюдения за пациентами, что требует проведения дальнейших исследований с продуманным дизайном и длительным мониторингом эффективности и безопасности.

Несмотря на указанные ограничения, представленные данные демонстрируют благоприятный профиль безопасности, доказанную эффективность и более широкий терапевтически потенциал гексапептида сукцината по сравнению с препаратом-предшественником. Перспективные направления для дальнейших исследований включают детальное изучение его фармакодинамики, расширение показаний к применению и оптимизацию схем дозирования для терапии различных заболеваний, в первую очередь респираторных, особенно внебольничных пневмоний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзорная работа выполнена при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Х.Г. Омарова — написание статьи, сбор и анализ информации, А.В. Горелов, Н.Ю. Пшеничная — критический пересмотр черновика рукописи, редактирование текста статьи; А.В. Таганов — сбор и анализ литературных источников; В.С. Щербакова, К.Я. Заславская — редактирование текста рукописи; П.А. Белый — редактирование текста рукописи, окончательное утверждение статьи для последующей публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно 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. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management // *BMJ*. — 2021. — Vol. 374. — P. n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. — 2021. — Vol. 374. — P. n1944. DOI: 10.1136/bmj.n1944
2. Chen R., Lan Z., Ye J., Pang L., Liu Y., Wu W., Qin X., Guo Y., Zhang P. Cytokine storm: the primary determinant for the pathophysiological evolution of COVID-19 deterioration // *Front Immunol*. — 2021. — Vol. 12. — P. 589095. DOI: 10.3389/fimmu.2021.589095
3. Osuchowski M.F., Winkler M.S., Skirecki T., Cajander S., Shankar-Hari M., Lachmann G., Monneret G., Venet F., Bauer M., Brunkhorst F.M., Weis S., Garcia-Salido A., Kox M., Cavaillon J.M., Uhle F., Weigand M.A., Flohé S.B., Wiersinga W.J., Almansa R., de la Fuente A., Martin-Loeches I., Meisel C., Spinetti T., Schefold J.C., Cilloniz C., Torres A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Ferrer R., Girardis M., Cossarizza A., Netea MG., van der Poll T., Bermejo-Martin J.F., Rubio I. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease

- entity // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9, No. 6. – P. 622–642. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6
4. Carr R., Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing // *Cell and Tissue Research.* – 2019. – Vol. 375, No. 1. – P. 217–225. DOI: 10.1007/s00441-018-2946-3
 5. Zöllner C., Stein C. Opioids // *Handb Exp Pharmacol.* – 2007. – No. 177. – P. 31–63. DOI: 10.1007/978-3-540-33823-9_2
 6. Toubia T., Khalife T. The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy // *Clin Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 62, No. 1. – P. 3–10. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000409
 7. Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A., Huppler R.E., Gilbert P.E. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1976. – Vol. 197, No. 3. – P. 517–532.
 8. Lord J.A., Waterfield A.A., Hughes J., Kosterlitz H.W. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors // *Nature.* – 1977. – Vol. 267, No. 5611. – P. 495–499. DOI: 10.1038/267495a0
 9. Dietis N., Rowbotham D.J., Lambert D.G. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, No. 1. – P. 8–18. DOI: 10.1093/bja/aer115
 10. Bunzow J.R., Saez C., Mortrud M., Bouvier C., Williams J.T., Low M., Grandy D.K. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a mu, delta or kappa opioid receptor type // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 347, No. 2–3. – P. 284–248. DOI: 10.1016/0014-5793(94)00561-3
 11. Meunier J.C., Mollereau C., Toll L., Suaudeau C., Moisand C., Alvinerie P., Butour J.L., Guillemot J.C., Ferrara P., Monsarrat B., et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor // *Nature.* – 1995. – Vol. 377, No. 6549. – P. 532–535. DOI: 10.1038/377532a0
 12. Reinscheid R.K., Nothacker H.P., Bourson A., Ardati A., Henningsen R.A., Bunzow J.R., Grandy D.K., Langen H., Monsma F.J. Jr., Civelli O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor // *Science.* – 1995. – Vol. 270, No. 5237. – P. 792–794. DOI: 10.1126/science.270.5237.792
 13. Shenoy S.S., Lui F. Biochemistry, Endogenous Opioids. – 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2025.
 14. Stein C. Opioid Receptors // *Annu Rev Med.* – 2016. – Vol. 67. – P. 433–451. DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093100
 15. Corder G., Castro D.C., Bruchas M.R., Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain // *Annu Rev Neurosci.* – 2018. – Vol. 41. – P. 453–473. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522
 16. Peng J., Sarkar S., Chang S.L. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 124, No. 3. – P. 223–8. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.01.013
 17. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Кринцова Т.А., Смотровева М.А. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность // *Российский журнал боли.* – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 43–49. DOI: 10.17116/pain20232103143
 18. Shang Y., Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 763, Pt. B. – P. 206–213. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.012
 19. Kaserer T., Lantero A., Schmidhammer H., Spetea M., Schuster D. μ Opioid receptor: novel antagonists and structural modeling // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 21548. DOI: 10.1038/srep21548
 20. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2014 // *Peptides.* – 2016. – Vol. 75. – P. 18–70. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.10.009
 21. Pinaeva O.G., Sazonova E.N., Lebedko O.A. Correction of the negative effect of antenatal hypoxia on liver tissue homeostasis in newborn albino rats with opioid peptides // *Bull Exp Biol Med.* – 2016. – Vol. 162. – P. 203–206. DOI: 10.1007/s10517-016-3576-y
 22. Dhaliwal A., Gupta M. Physiology, Opioid Receptor. – 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2025.
 23. Husain S. Delta Opioids: Neuroprotective Roles in Preclinical Studies // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 34, No. 1–2. – P. 119–128. DOI: 10.1089/jop.2017.0039
 24. Chao D., Xia Y. Ionic storm in hypoxic/ischemic stress: can opioid receptors subside it? // *Prog Neurobiol.* – 2010. – Vol. 90, No. 4. – P. 439–470. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.12.007
 25. Pattinson K.T. Opioids and the control of respiration // *Br J Anaesth.* – 2008. – Vol. 100, No. 6. – P. 747–758. DOI: 10.1093/bja/aen094
 26. van den Brink O.W., Delbridge L.M., Rosenfeldt F.L., Penny D., Esmore D.S., Quick D., Kaye D.M., Pepe S. Endogenous cardiac opioids: enkephalins in adaptation and protection of the heart // *Heart Lung Circ.* – 2003. – Vol. 12, No. 3. – P. 178–187. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00240.x
 27. Tyagi A., Daliri E.B.M., Kwami Ofosu F., Yeon S.J., Oh D.H. Opioid peptides of food origin in human health: A review // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 22. – P. 8825. DOI: 10.3390/ijms21228825
 28. Garg S., Nurgali K., Mishra V.K. Food Proteins as Source of Opioid Peptides-A Review // *Curr Med Chem.* – 2016. – Vol. 23, No. 9. – P. 893–910. DOI: 10.2174/0929867323666160219115226
 29. Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system – friend or foe // *Br J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, No. 14. – P. 2717–2725. DOI: 10.1111/bph.13750
 30. Tian J., Jiao X., Wang X., Geng J., Wang R., Liu N., Gao X., Griffin N., Shan F. Novel effect of methionine enkephalin against influenza A virus infection through inhibiting TLR7-MyD88-TRAF6-NF- κ B p65 signaling pathway // *Int Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 55. – P. 38–48. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.001
 31. Гейн С.В., Тендрякова С.П. Агонисты μ -, δ -опиатных рецепторов в регуляции продукции IL-2, IL-4 и IFN- γ клетками периферической крови *in vitro* // *Физиология человека.* – 2015. – Т. 41, № 3. – С. 112–117. DOI: 10.7868/S0131164615030054
 32. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И. Опиоидергическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма» // *Биомедицина.* – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 14–23. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-14-23
 33. Zhang Y., Wang R., Shi W., Zheng Z., Wang X., Li C., Zhang S.,

- Zhang P. Antiviral effect of fufang yinhua jiedu (FFYH) granules against influenza A virus through regulating the inflammatory responses by TLR7/MyD88 signaling pathway // *J Ethnopharmacol.* – 2021. – Vol. 275. – P. 114063. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114063
34. Гейн С.В., Кадочникова Ю.А. Влияние эндоморфина-1 на функции эффекторных клеток врожденного иммунитета *in vitro* // *Российский журнал иммунологии.* – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 119–124. DOI: 10.46235/1028-7221-371-EAI
35. Coccia R., Foppoli C., Blarmino C., De Marco C., Rosei M.A. Interaction of enkephalin derivatives with reactive oxygen species // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1525, No. 1-2. – P. 43–49. DOI: 10.1016/S0304-4165(00)00169-0
36. Gein S.V., Gen S.V., Baeva T.A. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity // *Problems of Endocrinology.* – 2020. – Vol. 66, No. 1. – P. 78–86. DOI: 10.14341/probl10364
37. Tang C.W., Feng W.M., Du H.M., Bao Y., Zhu M. Delayed administration of D-Ala2-D-Leu5-enkephalin, a delta-opioid receptor agonist, improves survival in a rat model of sepsis // *Tohoku J Exp Med.* – 2011. – Vol. 224, No. 1. – P. 69–76. DOI: 10.1620/tjem.224.69
38. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина.* – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 44–51. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51
39. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агелдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Скворцова В.И. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом // *БИОМЕДИЦИНА.* – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 34–43. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43
40. Переведенцева С.Е., Савинова Н.В., Трофимова С.Р. Влияние даларгина на показатели обмена коллагена в тканях крыс, подвергавшихся многократным стрессорным воздействиям. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* – 2022. – Т. 2. – С. 54–58. EDN: MXAFIW
41. Usenko O.Yu., Petrushenko V.V., Savolyuk S.I., Radyoga Ya.V., Grebenyuk D.I. Experimental estimation of the local application efficacy of biological stimulator for the soft tissues reparation in treatment of chronic gastric ulcers // *Klin Khir.* – 2016. – Vol. 9. – P. 62–65.
42. Pinaeva O.G., Lebed'ko O.A., Pinaev S.K., Sazonova E.N. Hepatoprotective Effect of Neonatal Administration of Non-Opioid Leu-Enkephalin Analogue in Adult Albino Rats Subjected to Antenatal Hypoxia // *Bull Exp Biol Med.* – 2019. – Vol. 167, No. 4. – P. 428–431. DOI: 10.1007/s10517-019-04542-9
43. Пинаева О.Г., Лебедько О.А., Пинаев С.К., Сазонова Е.Н. Влияние неонатального введения даларгина на морфометрические показатели гепатоцитов и свободнорадикальное окисление в организме белых крыс, перенесших антенатальную гипоксию // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2017. – № 3. – С. 67–71. EDN: ZIGBOF
44. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Хромова А.В., Шабалина И.А., Командресова Т.М. Кардиоваскулярные эффекты даларгина в условиях острого стресса // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2014. – № 8(27). – С. 34–36. EDN: SMYZMD
45. Czyzyk T.A., Romero-Picó A., Pintar J., McKinzie J.H., Tschöp M.H., Statnick M.A., Nogueiras R. Mice lacking δ -opioid receptors resist the development of diet-induced obesity // *FASEB J.* – 2012. – Vol. 26, No. 8. – P. 3483–3492. DOI: 10.1096/fj.12-208041
46. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 103–112. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112
47. Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2010. – № 3. – С. 24–28. EDN: NPFWDL
48. Болоняева Н.А., Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Исаенко Л.П., Сазонова Е.Н., Алексеенко С.А., Тимошин С.С. Применение даларгина для профилактики и лечения НПВП-гастропатий // *Дальневосточный Медицинский журнал.* – 2005. – № 2. – С. 28–30. EDN: RXGIOV
49. Донцов А.В. Влияние даларгина на углеводный обмен больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом // *Человек и его здоровье.* – 2016. – № 1. – С. 21–25. EDN: VSZEFV
50. Гребенников О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В., Приходько А.С., Рыжков А.Ю., Зиновкин Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro* // *Общая реаниматология.* – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 60–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68
51. Moisieieva N., Gulevskyy O., Gorina O. Effect of Leu-Enkephalin (Dalargin) on Apoptosis and Necrosis of Leukocytes after Cold Stress // *Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* – 2022. – Vol. 32, No. 1. – P. 14–23. DOI: 10.15407/cryo29.03.246
52. Глазунова И.Б., Силина Л.В., Бобынцев И.И. Влияние даларгина на эффективность терапии atopического дерматита // *Человек и его здоровье.* – 2008. – № 3. – С. 22–26. EDN: JVIGDR
53. Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков З.Ф., Рыжков А.Ю., Антонова В.В., Черпаков Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование) // *Общая реаниматология.* – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 11–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19
54. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 704–707. EDN: OULAOZ
55. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2010. – № 1. – С. 67–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-74
56. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г.,

- Свиридова Л.К. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу // Вестник Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 102–105. EDN: NTJNXR
57. Спичак И.И., Копытова Е.В. Применение полиионного раствора реамберина в медицине и опыт его использования в детской онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 47–55. DOI: 10.17116/onkolog2018705147
58. Алашеев А.М., Ланцова Е.В. Эффективность применения Мексидола в комбинации с ревазуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2024. – Т. 124, № 3-2. – С. 67–74. DOI: 10.17116/jnevro202412403267
59. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Белый П.А., Павелкина В.Ф., Пятаев Н.А., Иванова А.Ю., Родоман Г.В., Костина Н.Э., Филимонов В.Б., Симакина Е.Н., Быстрицкий Д.А., Агафьина А.С., Корянова К.Н., Пушкарь Д.Ю. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 6. – С. 573–588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588
60. Радаева О.А., Балыкова Л.А., Пятаев Н.А., Заславская К.Я., Костина Ю.А., Еремеев В.В., Таганов А.В., Белый П.А. Особенности динамики цитокинового статуса пациентов с COVID-19 на фоне применения препарата Амбервин® Пульмо // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 17–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-17-24

АВТОРЫ

Омарова Хадиджат Гаджиевна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. ORCID ID: 0000-0002-9682-2230. E-mail: omarova71@inbox.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2570-711X. E-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0001-9257-0171. E-mail: crie@pcr.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Таганов Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

УДК 615.12:615.07(476)



Изготовление орфанных лекарственных препаратов как индикатор системных барьеров в аптечной практике: опыт Российской Федерации

М.А. Мандрик^{1,2}, А.В. Быков², В.С. Фисенко³, Е.А. Максимкина¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Акционерное Общество «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127994, г. Москва, ГСП-4, Рахмановский пер., д. 3

E-mail: marubini@mail.ru

Получена 30.07.2025

После рецензирования 15.09.2025

Принята к печати 23.09.2025

Цель. Определить существующие барьеры, препятствующие введению в оборот экстремальных орфанных лекарственных препаратов на территории Российской Федерации, для выработки рекомендаций по совершенствованию законодательного регулирования и организации деятельности аптечных организаций с правом изготовления лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием комплексного подхода, включающего логический, сравнительный, структурно-функциональный и концептуальный анализ. Информационный поиск проводился в международных научных индексах, поисковых (Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar) и справочно-правовых системах (КонсультантПлюс, ГАРАНТ, Контур.Норматив). Рассматривались нормативные правовые акты Российской Федерации и зарубежных стран, современные научные публикации, а также практический опыт российских аптечных организаций, изготавливающих лекарственные препараты для лечения орфанных заболеваний.

Результаты. Выявлены основные барьеры развития аптечного изготовления орфанных препаратов: низкая доступность активных фармацевтических субстанций, ограничение механизма установления сроков годности экстремальных лекарственных форм, запрет на изготовление зарегистрированных препаратов, неоднородность аптечных организаций по уровню оснащённости и компетенций, отсутствие устойчивого спроса, ограничение отпуска изготовленных лекарственных препаратов для амбулаторного лечения, а также неопределённость требований к терапевтической эффективности экстремальных аналогов промышленных лекарственных препаратов. На основе анализа сформулированы предложения по совершенствованию регулирования механизмов допуска субстанций на рынок, использования гибких подходов к установлению сроков годности, дифференциации требований к аптечным организациям в зависимости от их возможностей и законодательному закреплению прав на изготовление определённых категорий препаратов, упрощению отпуска экстремальных лекарственных форм, а также вовлечению федеральных и региональных институтов в формирование устойчивого спроса на аптечные лекарственные препараты.

Заключение. Преодоление выявленных барьеров имеет стратегическое значение не только для фармакотерапии орфанных заболеваний, но и для развития аптечного изготовления в целом. Внедрение предложенных решений позволит выстроить устойчивую систему, способную обеспечивать пациентов жизненно необходимыми лекарственными препаратами независимо от конъюнктуры рынка и политической ситуации. Мировая практика подтверждает, что ключевая конкуренция в сфере орфанных препаратов разворачивается именно на уровне регуляторных систем, и в этой перспективе развитие производственных аптек может стать для Российской Федерации инструментом защиты интересов пациентов, повышения доступности терапии и укрепления лекарственного суверенитета.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение; орфанные лекарственные препараты; экстремальная рецептура; аптечное изготовление

Список сокращений: ГК РФ — Гражданский кодекс Российской Федерации; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств; ОФС — общая фармакопейная статья; ФЗ — Федеральный закон; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США.

Для цитирования: М.А. Мандрик, А.В. Быков, В.С. Фисенко, Е.А. Максимкина. Изготовление орфанных лекарственных препаратов как индикатор системных барьеров в аптечной практике: опыт Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):350-366. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-350-366

© М.А. Мандрик, А.В. Быков, В.С. Фисенко, Е.А. Максимкина, 2025

For citation: M.A. Mandrik, A.V. Bykov, V.S. Fisenko, E.A. Maksimkina. Compounding of Orphan Drugs as an indicator of systemic obstacles in pharmacy practice: the experience of the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):350-366. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-350-366

Compounding of Orphan Drugs as an indicator of systemic obstacles in pharmacy practice: the experience of the Russian Federation

M.A. Mandrik^{1,2}, A.V. Bykov², V.S. Fisenko³, E.A. Maksimkina¹

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

² R-Pharm,
19 Berzarin St., bldg. 1, Moscow, 123154,

³ Ministry of Health of the Russian Federation,
3 Rakhmanovsky Ln., GSP-4, Moscow, Russia, 127994

E-mail: marubini@mail.ru

Received 30 July 2025

After peer review 15 Sep 2025

Accepted 23 Sep 2025

The aim. To identify existing obstacles hindering the introduction of extemporaneous orphan drugs into circulation in the Russian Federation, in order to develop recommendations for improving legislative regulation and organizing the activities of pharmacies with the right to manufacture drugs.

Materials and methods. The study was performed using a comprehensive approach, including logical, comparative, structural-functional, and conceptual analysis. Information retrieval was conducted in international scientific indexes, search engines (PubMed, Google Scholar), and legal reference systems (ConsultantPlus, GARANT, Kontur.Normativ). Regulatory legal acts of the Russian Federation and foreign countries, modern scientific publications, as well as the practical experience of Russian pharmacies manufacturing drugs for the treatment of orphan diseases were considered.

Results. The main obstacles in the development of pharmacy compounding of orphan drugs were identified: low availability of active pharmaceutical ingredients, limitation of the mechanism for establishing the shelf life of extemporaneous dosage forms, prohibition of the manufacture of registered drugs, heterogeneity of pharmacies in terms of equipment and competencies, lack of stable demand, restriction of dispensing compounded drugs for outpatient treatment, and uncertainty of requirements for the therapeutic effectiveness of extemporaneously compounded drugs. Based on the analysis, proposals were formulated to improve the regulation of mechanisms for admitting substances to the market, using flexible approaches to establishing shelf life, differentiating requirements for pharmacies depending on their capabilities, and legally establishing the rights to manufacture certain categories of drugs, simplifying the dispensing of extemporaneous dosage forms, and involving federal and regional institutions in the formation of stable demand for pharmacy drugs.

Conclusion. Overcoming the identified obstacles is of strategic importance not only for the pharmacotherapy of orphan diseases, but also for the development of pharmacy compounding in general. The implementation of the proposed solutions will create a sustainable system capable of providing patients with vital medicines regardless of market conditions and the political situation. Global practice confirms that key competition in the field of orphan drugs unfolds precisely at the level of regulatory systems, and in this perspective, the development of manufacturing pharmacies can become a tool for the Russian Federation to protect the interests of patients, increase access to therapy, and strengthen drug sovereignty.

Keywords: drug supply; orphan medicines; emergency formulation; pharmacy compounding

Abbreviations: CC RF — Civil Code of the Russian Federation; SRMs — State Register of Medicines; GPhM — General Pharmacopoeial Monograph; FL — Federal Law; FDA — Food and Drug Administration.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в Российской Федерации наблюдается последовательное развитие нормативного правового регулирования в части организации экстермпорального изготовления лекарственных препаратов [1]. Государственная политика в сфере здравоохранения всё чаще рассматривает аптеки с правом изготовления лекарственных препаратов (далее — производственные аптеки) не только как ресурс для реализации задач персонализированной медицины, но и как один из эффективных инструментов обеспечения доступности фармакотерапии [2–4]. Усиление нормативной правовой базы, постепенная

адаптация международных принципов надлежащей аптечной практики, выделение отдельного вида экономической деятельности¹, внедрение требований к организации системы качества², разработка и утверждение новых фармакопейных

¹ Приказ Росстандарта от 09 апреля 2025 года № 268-ст «Об утверждении Изменения 80/2025 ОКВЭД 2 к Общероссийскому классификатору видов экономической деятельности». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_503144/

² Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 года № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_448335/

статей³ формируют основу трансформации производственных аптек [5]. Из рудиментарной и разрозненной структуры они превращаются в полноценное ориентированное на пациента звено системы лекарственного обеспечения, способной оперативно реагировать на потребности здравоохранения как в целях расширения возможностей фармакотерапии, так и в целях рационального использования ресурсов [6–9].

При этом, несмотря на значительный потенциал, пока ещё ограниченный ассортимент и низкая маржинальность лекарственных препаратов аптечного изготовления, определяют необходимость поиска новых направлений использования экстермпоральной рецептуры [10–13].

С учетом поступающих инвестиций, внедрения новых наукоёмких подходов в аптечную практику и интеграции с промышленным звеном фармацевтической отрасли наиболее перспективным является направление изготовления лекарственных препаратов, обладающих высоким потенциалом в терапии орфанных заболеваний⁴.

Фармакотерапия пациентов с орфанными заболеваниями является глобальной проблемой, в первую очередь обусловленной сложностью разработки лекарственных препаратов, в том числе ввиду трудностей с проведением полноценных клинических исследований, а также ограниченным рынком [14]. В РФ орфанными являются заболевания, имеющие распространённость не более 10 случаев заболевания на 100 тыс. населения⁵. Отличается ситуация в Европейском Союзе⁶ (не более 5 случаев на 10 тыс. человек) и США⁷ (любое заболевание или состояние, затрагивающее менее 200 тыс. людей в США), однако даже в этих условиях рынок остается небольшим [15]. В результате системы здравоохранения вынуждены разрабатывать и внедрять различные стимулирующие программы, которые в большинстве случаев обеспечивают фармацевтическим компаниям упрощённый выход

на рынок, эксклюзивный статус, а также позволяют удерживать высокую цену, зачастую никак не обусловленную конъюнктурой рынка, особенно в случае давно известных лекарственных препаратов, которые впоследствии были зарегистрированы для лечения орфанных заболеваний [16–19].

В РФ наблюдается неуклонный рост численности пациентов с орфанными заболеваниями, получающими фармакотерапию в рамках государственных программ [20]. Так постепенно расширяется федеральная программа «Высокозатратные нозологии», увеличивается перечень препаратов, закупаемых Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» (далее — Круг добра)⁸. Принятые меры позволяют охватить большой перечень пациентов, однако также обуславливают стремительный рост совокупных расходов на орфанные лекарственные препараты. Так, объём федерального финансирования орфанных программ за последние годы вырос кратно, а общее число пациентов, получающих терапию, увеличилось многократно. В результате все ключевые источники демонстрируют единый тренд возрастания нагрузки по лекарственному обеспечению пациентов с редкими заболеваниями [21].

Одновременно с ростом потребности становится очевидной ограниченность ресурсов системы здравоохранения. Федеральные затраты на орфанные препараты сегодня исчисляются десятками миллиардов рублей ежегодно, а региональные бюджеты зачастую не способны полностью покрыть потребность в дорогостоящем лечении вне рамок централизованных программ⁹. На практике пациенты, не попадающие под действие федеральных льгот (например, взрослая группа орфанных больных), нередко сталкиваются с перебоями в обеспечении лекарственными препаратами и вынуждены «добиваться» препаратов через дополнительные механизмы поддержки. Эксперты отмечают, что с увеличением числа пациентов, достигших 19-летнего возраста и «выпускающихся» из-под опеки фонда «Круг добра», возрастают обязательства регионов по финансированию их дальнейшего лечения — нагрузка, которую региональные бюджеты с трудом

³ Приказ Минздрава России от 13 марта 2024 года № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей», Приказ Минздрава России от 11 апреля 2025 года № 188 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей», Приказ Минздрава России от 4 августа 2025 года № 460 «Об утверждении фармакопейных статей». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/approval-orders/>

⁴ Бадьина Е. В Сириусе построят производственную аптеку за 1 млрд рублей — что о ней известно? // Фарммедпром. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmmedprom.ru/articles/chem-privlech-molodezh-na-predpriyatie-farmkompanii-podelilis-sekretami/>

⁵ Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/bbfb814a127237db75b90e154333ef3f085f4e7f/

⁶ Orphan medicinal products. European Commission. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/orphan-medicinal-products_en

⁷ 21 U.S.C. § 360bb (Orphan Drug Act). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/360bb>

⁸ Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». Годовой отчет 2024. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://xn--80abfdb8athfre5ah.xn--p1ai/wp-content/uploads/2025/05/15-may-AnnualReport-2024-RGB-2.pdf>

⁹ Крюков В., Суринская Я., Лековская В. Нехватку региональных средств на лечение орфанных болезней восполнят федбюджетом // Ведомости. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2025/03/11/1097178-nehvatku-regionalnih-sredstv-na-lechenie-orfannih-boleznei-vozpolnyat-fedbyudzhedom>

выдерживают¹⁰. Таким образом, существующая модель финансирования работает на пределе возможностей, что подчёркивает необходимость внедрения новых подходов к лекарственному обеспечению орфанных пациентов.

В контексте ограниченных ресурсов особую актуальность приобретают гибкие, технологически ориентированные решения, такие как экстенпоральное изготовление лекарственных препаратов [22–24]. При этом, несмотря на внедрение современных технологий в аптечную практику и совершенствование инструментальных методов контроля качества экстенпоральных форм [25–26], первые попытки изготовления орфанных лекарственных препаратов на территории РФ столкнулись с рядом разнообразных препятствий, ограничивающих не только возможности развития системы производственных аптек, но и её существования.

ЦЕЛЬ данного обзора — определение существующих барьеров, препятствующих введению в оборот экстенпоральных орфанных лекарственных препаратов на территории РФ, для выработки рекомендаций по совершенствованию законодательного регулирования и организации деятельности производственных аптек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информационный поиск проводился (2005–2025 гг.) на протяжении всего периода подготовки статьи с декабря 2022 года по июль 2025 года в международных научных индексах и поисковых системах (Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar), а также с использованием национальных справочных правовых систем (КонсультантПлюс, система ГАРАНТ, «Контур.Норматив») и международных ресурсов (официальный портал законодательства Европейского Союза, официальный портал законодательства Германии, библиотека права Корнеллского университета, официальный сайт Министерства здравоохранения Канады, официальные сайты Европейского агентства по лекарственным средствам, Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Всемирной организации здравоохранения). В условиях ограниченного доступа к ряду зарубежных баз данных после 2022 года использовались ранее сформированные подборки и открытые источники, перечисленные выше.

Поиск осуществлялся по ключевым словам и словосочетаниям на русском и английском языках, включая: «орфанные лекарственные препараты», «редкие заболевания», «аптечное изготовление»,

«экстенпоральное изготовление», а также их английские эквиваленты — orphan drugs, rare diseases, compounded medication, extemporaneous preparation, regulatory framework for compounding. Отбор источников проводился в несколько этапов: удаление дубликатов, исключение нерелевантных публикаций на основании заголовков и аннотаций, последующий полнотекстовый анализ. Включались статьи, посвящённые орфанным лекарственным препаратам, терапии редких заболеваний и вопросам аптечного изготовления. Приоритет отдавался современным рецензируемым публикациям и официальным нормативным документам. В результате сформирован массив источников, включающий 50 научных статей, 29 нормативных правовых актов и 13 других релевантных материалов. Процесс отбора источников представлен в блок-схеме (Рис. 1), подготовленной в соответствии с рекомендациями PRISMA (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Обработка и анализ собранных данных включали в себя систематизацию информации и сопоставление выявленных сведений с международной практикой. Оценивалась применимость зарубежного опыта к российской нормативной организационной среде. В ходе анализа были выявлены ключевые проблемы, препятствующие развитию аптечного изготовления орфанных препаратов в Российской Федерации.

Помимо анализа литературы и документов, в рамках эмпирической части исследования изучен практический опыт аптечного изготовления в России. Проанализированы прикладные аспекты организации экстенпорального изготовления лекарственных препаратов, включая вопросы ввоза необходимых фармацевтических субстанций, выстраивания логистических цепочек поставок, а также внутренней подготовки производственных аптек к изготовлению и обеспечению качества готовых лекарственных форм.

На основе полученных результатов разработаны предложения по совершенствованию нормативной базы и практики аптечного изготовления орфанных препаратов. Указанные рекомендации и подходы сформулированы с учетом специфики законодательства Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доступность субстанций

Проблема отсутствия субстанций, которые могут быть использованы для целей аптечного изготовления, является основополагающей [27, 28]. Так, в соответствии со ст. 56 ФЗ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»¹¹

¹⁰ Невинная И. Эксперты обсудили, как обеспечить лечением «выпускников» Фонда «Круг добра» // Российская газета. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://rg.ru/2024/08/09/eksperty-obsudili-kak-obespechit-lecheniem-vypusknikov-fonda-krug-dobra.html>

¹¹ Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

(далее — ФЗ № 61-ФЗ), а также приказом МЗ РФ от 22.05.2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»¹² (далее — Приказ № 249н) установлено, что при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями используются лекарственные препараты и (или) фармацевтические субстанции, включенные в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения (далее — ГРЛС), Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Ст. 34 ФЗ № 61-ФЗ установлен порядок включения в ГРЛС фармацевтической субстанции, произведенной для реализации, который предусматривает прохождение сложной и дорогостоящей процедуры (Рис. 2), включающей аттестацию производителя субстанции на соответствие международным стандартам, а также широкий перечень лабораторных испытаний. Таким образом, немногие производственные аптеки способны инициировать включение интересующей их фармацевтической субстанции в ГРЛС.

Целесообразно предусмотреть альтернативные механизмы допуска субстанций, в том числе существующие в международной практике. Например, в Канаде, в соответствии с Health Canada POL-0051¹³, в производственной аптеке лекарственного препарат должен изготавливаться из зарегистрированного препарата или активной фармацевтической субстанции, уже используемой в зарегистрированном лекарственном препарате, или активной фармацевтической субстанции, на которую имеется фармакопейная статья в признаваемой Канадой фармакопее¹⁴ (фармакопея США, европейская фармакопея, британская фармакопея и др.).

В РФ информация об используемой при промышленном производстве субстанции также вносится в ГРЛС в рамках государственной регистрации соответствующего лекарственного препарата. Таким образом, может быть установлено, что производственные аптеки вправе

использовать субстанции, как включенные, так и внесенные в ГРЛС.

Другим решением, реализованным в Австралии, а также ряде стран Европейского союза, в том числе Германии¹⁵ и Нидерландах¹⁶, является разрешение производственным аптекам использовать все субстанции, качество которых соответствует фармакопее, а производитель гарантирует соблюдение стандартов надлежащей производственной практики, что подтверждается сертификатом соответствия, а не выездной проверкой на площадку производителя за счет производственной аптеки [29].

В случае активных фармацевтических субстанций, используемых в терапии орфанных заболеваний, ситуация осложняется также тем, что большинство необходимых и актуальных субстанций запатентованы [30].

В своей работе А.В. Алёхин и соавт. [2] показали, что нарушение патентных прав возникает именно в момент передачи субстанции от поставщика производственной аптеке. Таким образом, в ситуации, когда законное получение производственной аптекой субстанции невозможно, норма законодательства (п. 5 ст. 1359 ГК РФ¹⁷, содержащий исключение из патентного права в случае разового изготовления в аптеках по рецептам врачей лекарственных средств, в том числе орфанных, в состав которых входят запатентованные субстанции), — фактически не работает.

При этом данное положение ГК РФ соответствует международной практике, концептуально сформулировано и закреплено в законодательстве более чем 30 государств — членов Всемирной организации интеллектуальной собственности¹⁸, и является ключевым для обеспечения прав пациента на получение необходимой фармакотерапии в условиях отсутствия зарегистрированных промышленных аналогов или наличия медицинских показаний для назначения экстенпорального лекарственного препарата.

¹⁵ Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO): Verordnung vom 09.02.1987 (BGBl. I S. 547); neugefasst durch Bek. v. 26.09.1995 (BGBl. I S. 1195); zuletzt geändert durch Art. 8z4 G. v. 12.12.2023 (BGBl. 2023 I Nr. 359). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/

¹⁶ Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Eigen bereidingen apotheek. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/beschikbaarheid-van-geneesmiddelen/eigen-bereidingen-apotheek>

¹⁷ Гражданский кодекс Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64629/11c74717682795e6ef099015bbcb71081a5b918/

¹⁸ Всемирная организация интеллектуальной собственности. Standing Committee on the Law of Patents. Draft Reference Document on the Exception Regarding Extemporaneous Preparation of Medicines: SCP/36/3. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_36/scp_36_3.pdf

¹² Приказ Минздрава России от 7 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://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=449637>

¹³ Policy on Manufacturing and Compounding Drug Products in Canada. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/policy-manufacturing-compounding-drug-products.html>

¹⁴ Food and Drugs Act (R.S.C., 1985, c. F-27). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/page-11.html>

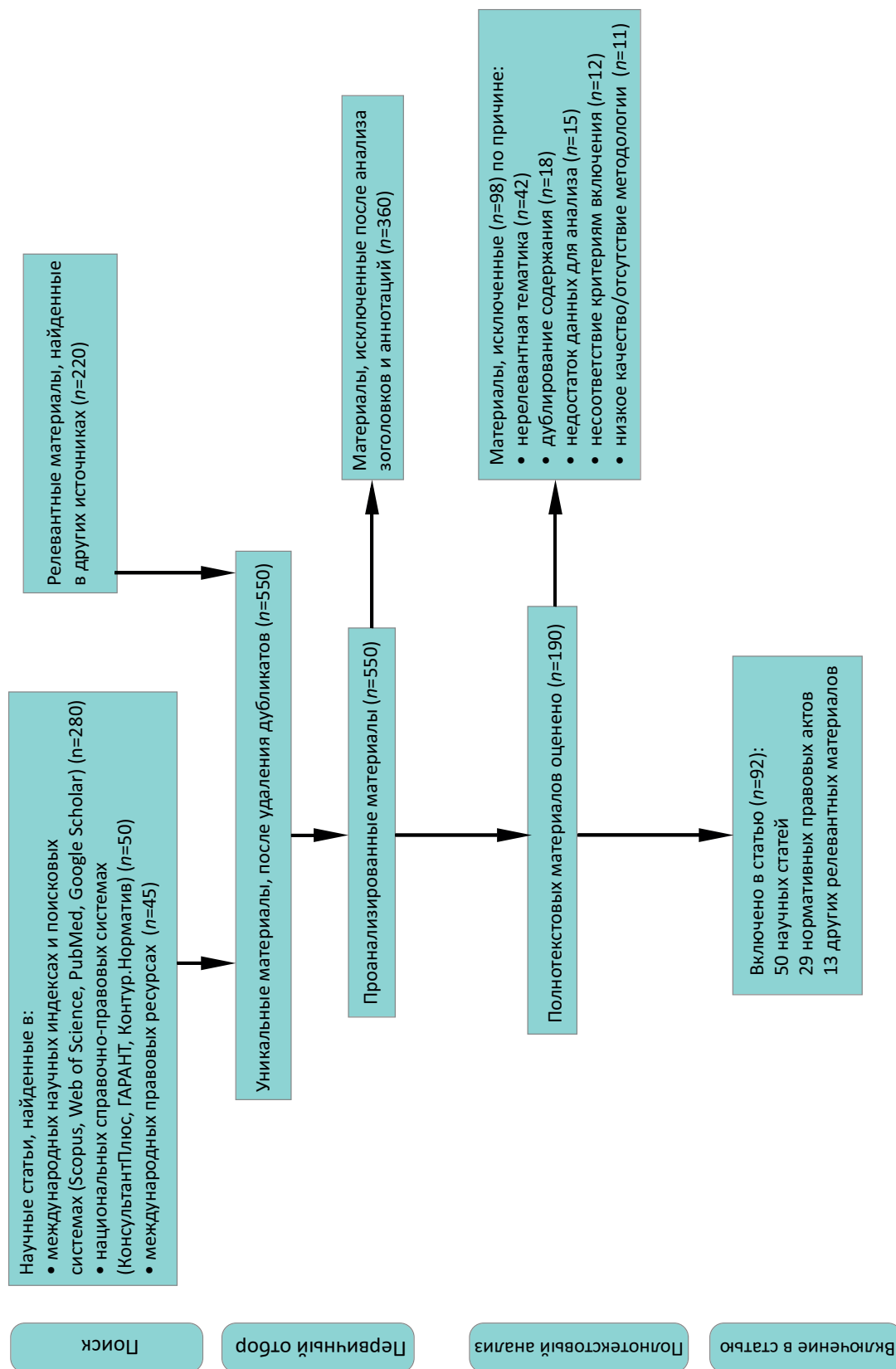


Рисунок 1 – Блок-схема отбора источников.

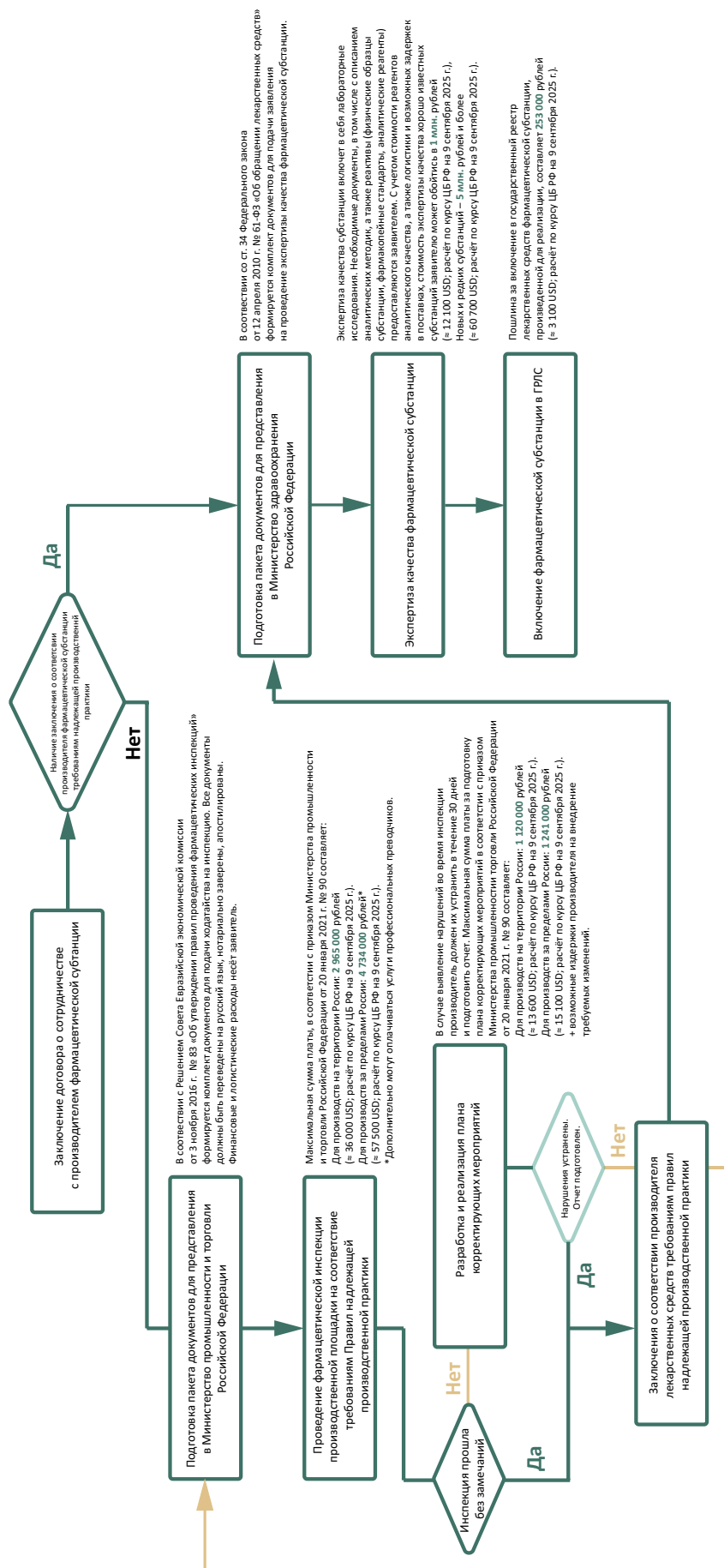


Рисунок 2 – Процедура включения фармацевтической субстанции в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации.

В данных условиях утверждение о том, что производственные аптеки могут решить проблему периодически возникающей дефектуры, часто выдвигаемое в поддержку развития системы производственных аптек, — является несостоятельным¹⁹. Даже в случае наличия у поставщика субстанции, производственные аптеки не смогут решить проблему внезапно возникшего дефицита из-за действия патентного права, невозможности оперативно включать субстанции в ГРЛС, а также запрета на изготовление зарегистрированных лекарственных препаратов.

Поэтому решение обозначенной проблемы с доступностью субстанций должно быть комплексным и не ограничиваться расширением доступных для аптечного изготовления субстанций. Так представляется целесообразным предусмотреть в ст. 56 ФЗ № 61-ФЗ исключение, допускающее изготовление зарегистрированных лекарственных препаратов в случаях, определяемых Правительством РФ.

Такая законодательная норма не нарушает баланса между промышленным производством и аптечным изготовлением, но дает государству регуляторный рычаг, как для борьбы с дефектурой, так и для сдерживания цен производителей. Международный опыт показывает высокую эффективность такого решения.

Например, в США реализован похожий механизм, когда при внесении лекарственного препарата в официальный перечень дефицитных (англ. Drug Shortages List), производственным аптекам разрешается изготавливать соответствующий зарегистрированный лекарственный препарат²⁰. При этом допускается использование субстанции, не входящих в перечень разрешенных для экстенпорального изготовления соединений (англ. Bulks List), формируемый Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (англ. Food and Drug Administration, далее — FDA)²¹. В случае окончания дефицита изготовление должно быть прекращено, а отпуск ранее изготовленных препаратов возможен ещё в течение 60 дней после исключения лекарственного препарата из

перечня дефицитных. Так, во время пандемии COVID-19 данная норма позволила обеспечить критически важными препаратами (в т.ч. седативными) госпитализированных пациентов²². Также в марте 2022 г. FDA в перечень дефицитных лекарственных препаратов были внесены инъекции семаглутида, что дало возможность американским производственным аптекам легально готовить инъекционные растворы семаглутида из исходной субстанции, даже несмотря на патентную защиту оригинального препарата. В начале 2025 г. FDA объявило о разрешении дефицита семаглутида и уведомило производственные аптеки о прекращении разрешения на изготовление и отпуск аптечного аналога семаглутида в течение 60 и 90 дней для производственных аптек типа 503A и 503B соответственно²³.

Ограничение механизма установления сроков годности

Другим препятствием для развития аптечного изготовления орфанных лекарственных препаратов является вопрос коротких сроков годности экстенпоральных лекарственных форм. Стандартные сроки годности, утвержденные Приказом № 249н, не позволяют обеспечить должную «бесперебойность» получения лекарственных препаратов пациентами. Более того, они практически исключают использование экстенпоральных форм маломобильными и одиночными гражданами. Также является нецелесообразной доставка экстенпоральных лекарственных препаратов в удаленные от производственной аптеки субъекты РФ. Для решения данной проблемы была разработана и утверждена ОФС.1.8.0008 «Стабильность и сроки годности лекарственных препаратов аптечного изготовления»²⁴ (далее — ОФС.1.8.0008), которой предусмотрен механизм увеличения сроков годности на основе испытания стабильности изготовленного в соответствии с утвержденной внутриаптечной стандартной операционной процедурой лекарственного препарата.

Необходимо отметить, что испытания

¹⁹ Пичугина Е. «Производство препаратов в аптеках оказалось под угрозой исчезновения» // Московский комсомолец. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.mk.ru/economics/2023/06/16/proizvodstvo-preparatov-v-aptekakh-okazalos-pod-ugrozoy-ischeznoeniya.html>

²⁰ U.S. Food & Drug Administration. Compounding when Drugs are on FDA's Drug Shortages List. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/compounding-when-drugs-are-fdas-drug-shortages-list>

²¹ U.S. Food & Drug Administration. Bulk Drug Substances Used in Compounding under Section 503B of the FD&C Act. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/bulk-drug-substances-used-compounding-under-section-503b-fdc-act>

²² U.S. Food & Drug Administration. Temporary Policy for Compounding of Certain Drugs for Hospitalized Patients by Outsourcing Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency (Guidance for Industry). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://downloads.regulations.gov/FDA-2020-D-1136-0011/attachment_1.pdf

²³ U.S. Food & Drug Administration. FDA clarifies policies for compounders as national GLP-1 supply begins to stabilize. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-clarifies-policies-compounders-national-glp-1-supply-begins-stabilize>

²⁴ Приказ Минздрава России от 6 мая 2024 года № 233 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2024 № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей»». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://base.garant.ru/409036856/>

стабильности лекарственного препарата в соответствии с ОФС.1.8.0008 являются дорогостоящей процедурой. Так, изучение стабильности наружной лекарственной формы, для целей установления срока годности в 1 год в аккредитованной лаборатории федерального уровня в 2025 г. обойдется в 250 тыс. руб. ($\approx 3\,000$ USD; расчёт по курсу Центрального банка Российской Федерации (далее — ЦБ РФ) на 9 сентября 2025 г.). Эти испытания предполагают проведение долгосрочных исследований в контролируемых условиях, что требует наличия специализированного оборудования, высокой квалификации персонала и значительных ресурсов, поэтому такая цена обоснована и соответствует рынку. Однако проведение такого научного исследования не гарантирует того, что соответствующий срок годности сможет быть установлен.

При этом наиболее негативным в данной ситуации является то, что испытания стабильности проводятся строго для конкретной рецептуры, изготовленной в соответствии с внутриаптечной стандартной операционной процедурой. Любое отклонение от первоначальной рецептуры, включающее изменение дозировки, перечня вспомогательных веществ или технологии может рассматриваться как изготовление нового лекарственного препарата, что делает результаты испытаний стабильности и установленный срок годности неприменимым. В результате возникает необходимость проведения новых испытаний стабильности, что делает невозможным гибкое реагирование на индивидуальные потребности пациентов. Таким образом, сама суть аптечного изготовления, а именно обеспечение персонализации фармакотерапии, противоречит логике определения стабильности лекарственного препарата в соответствии с ОФС.1.8.0008.

Для преодоления данного барьера, связанного с проведением испытаний стабильности и ограничениями по срокам годности, требуется разработка гибких регуляторных механизмов, которые бы учитывали специфику аптечного изготовления и его направленность на индивидуализацию фармакотерапии. Одним из перспективных подходов является возможность проведения испытаний стабильности не для одной фиксированной рецептуры, а для диапазона дозировок и композиций. Такой подход позволит производственным аптекам получать данные, применимые к целому спектру индивидуализированных лекарственных препаратов, а не только к одной рецептуре, что существенно расширит возможности персонализации и снизит затраты на проведение коммерческих исследований.

Реализация этого решения может быть достигнута путём внесения соответствующих положений в ОФС.1.8.0008. В частности, фармакопейная статья должна предусматривать возможность указания допустимого диапазона концентраций активного вещества и основных характеристик препарата, в пределах которых испытания стабильности будут признаваться действительными. Такой подход позволит производственным аптекам проводить испытания стабильности для целого класса рецептур, обеспечивая высокое качество и безопасность экстенпоральных лекарственных препаратов, а также гибкость их применения в клинической практике.

Кроме того, следует рассмотреть возможность определения перечня организаций, полномочных проводить испытания стабильности экстенпоральных лекарственных форм или предусмотреть ответственность за установление производственными аптеками сроков годности на основании ложных результатов испытаний стабильности.

Регистрация лекарственного препарата — запрет на изготовление

Запрет на изготовление производственными аптеками зарегистрированных лекарственных препаратов — международная норма. В РФ он закреплён в ст. 56 ФЗ № 61-ФЗ.

При этом данная норма рассматривается исключительно как недопустимость воспроизведения уже зарегистрированного лекарственного препарата производственной аптекой. Однако нередко ситуация обратная, и именно промышленный производитель регистрирует уже изготавливаемый аптекой лекарственный препарат [31].

Например, в мини-обзоре K. Hendrickx и M. Dooms приведён перечень хорошо известных соединений, традиционно использовавшихся в качестве пищевых добавок, но получивших статус лекарственных препаратов для лечения орфанных заболеваний [32]. При этом авторы утверждают, что данные соединения были давно открыты и являются «международным достоянием», а владельцы регистрационных удостоверений присвоили их и удерживают монополю на высокую цену, не внося значительного инновационного вклада, используя открытые медицинские и научные данные. Более того, указано, что многие из данных препаратов ранее изготавливались в производственных аптеках и стоили в разы меньше.

Классическим примером такой ситуации стало дело о препарате Makena® (МНН — гидроксипрогестерона капроат), предназначенном для профилактики преждевременных родов.

Аналог этого лекарственного препарата многие годы изготавливался в производственных аптеках по рецептам для женщин из группы риска и стоил несколько десятков долларов за дозу. Однако после получения компанией KV Pharmaceuticals одобрения FDA на препарат Makena® с присвоением орфанного статуса и эксклюзивом на 7 лет, аптечный аналог оказался вне закона. Цена на оригинальный препарат выросла до 1500 долларов (≈ 125 тыс. руб.; расчёт по курсу ЦБ РФ на 9 сентября 2025 г.) за инъекцию, что увеличило стоимость курса до 30 тыс. долларов (≈ 2,5 млн руб.; расчёт по курсу ЦБ РФ на 9 сентября 2025 г.) [33]. Из-за широкого общественного резонанса FDA в марте 2011 года объявило, что не будет принимать мер против производственных аптек, продолжающих изготавливать по рецептам врача аналог лекарственного препарата Makena®²⁵. Обращение в суд KV Pharmaceuticals и обвинение FDA в превышении полномочий не имели успеха²⁶, а прецедент стал примером того, как регулятор может ослабить барьеры ради защиты пациентов и снижения экономических издержек [34].

В Европейском Союзе также обсуждается реформа фармацевтического законодательства, затрагивающая орфанные препараты²⁷. В предложениях Еврокомиссии и Европарламента прямого упоминания аптечного изготовления нет, но есть идея дифференцированной эксклюзивности для орфанных препаратов. В частности, планируется сократить срок эксклюзивности до 4 лет для препаратов, одобренных на основании уже известных библиографических данных. Так, если компания регистрирует орфанный препарат на базе существующей опубликованной информации без значительных новых исследований, она получит не 10 лет защиты, а существенно меньше. Если это изменение будет принято, то уменьшится период, в течение которого фармацевтическая компания сможет удерживать высокую монопольную цену. Косвенно это легализует более раннее появление недорогих альтернатив.

В РФ также существует риск того, что инвестиции и интеллектуальные ресурсы, вложенные

производственными аптеками в разработку лекарственных препаратов для лечения орфанных заболеваний, включение соответствующих субстанций в ГРЛС, отработка технологии, подготовка внутренних стандартных операционных процедур, а также изучение стабильности, — могут быть использованы крупными фармацевтическими компаниями.

В этом случае целесообразно предусмотреть законодательно норму, согласно которой публикация частной фармакопейной статьи на экстемпоральный лекарственный препарат закрепляет право производственных аптек на его изготовление, даже в случае последующей регистрации промышленного аналога. Это позволит избежать ситуации, когда крупные фармацевтические компании будут использовать наработки производственных аптек для регистрации препарата, тем самым фактически блокируя возможность его изготовления, как в случае с лекарственным препаратом Makena®. Такое законодательное закрепление защитит инвестиции производственных аптек в разработку и испытания препаратов, создаст более справедливую конкурентную среду и обеспечит долгосрочную доступность орфанных лекарственных препаратов для пациентов.

Неоднородность производственных аптек

Ключевым вызовом для системы аптечного изготовления орфанных лекарственных препаратов является значительная неоднородность производственных аптек по уровню оснащённости, компетенций и возможности обеспечения качества [35]. В РФ существуют и готовятся к запуску производственные аптеки, которые обладают современным оборудованием, квалифицированным персоналом и способны выполнять все требования к изготовлению лекарственных препаратов вплоть до соблюдения стандартов надлежащей производственной практики²⁸ и внедрения передовых разработок [36–39]. Вместе с тем значительная часть производственных аптек ограничена в технических возможностях, испытывает дефицит кадров и не имеет налаженной системы обеспечения качества, что может отразиться на безопасности и эффективности изготавливаемых ими лекарственных форм [40–42].

Сложность ситуации усугубляется тем, что в действующем правовом поле отсутствует дифференциация производственных аптек по уровню их технологических и организационных возможностей. В результате к производственным

²⁵ U.S. Food & Drug Administration. Makena (hydroxyprogesterone caproate) – information page (история одобрения и последующее изъятие). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/makena-hydroxyprogesterone-caproate-injection-information>

²⁶ K-V Pharmaceutical Company et al. v. FDA et al. Memorandum Opinion, 06.09.2012. United States District Court for the District of Columbia, No. 1:12-cv-01105 (ABJ). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://law.justia.com/cases/federal/district-courts/district-of-columbia/dcdce/1%3A2012cv01105/155076/23/>

²⁷ European Parliament. Parliament adopts its position on EU pharmaceutical reform (пресс-релиз, 10.04.2024). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20240408IPR20308/parliament-adopts-its-position-on-eu-pharmaceutical-reform>

²⁸ Ученые «Сириуса» разработали технологии изготовления трёх препаратов от орфанных заболеваний. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sirius-ft.ru/tpost/uchenye-siriusa-razrabotali-tehnologii-izgotovleniya-trekh-preparatov-ot-orfannykh-zabolevaniy>

аптекам, находящимся на разных уровнях развития, применяются одни и те же регуляторные требования. Такая единообразная система регулирования, не учитывающая реальных различий между производственными аптеками, может создавать риски для здоровья пациентов, а также использоваться заинтересованными сторонами для дискредитации аптечного изготовления в целом. В частности, случаи недобросовестной практики или недостаточного контроля в производственных аптеках с низким уровнем оснащённости могут формировать негативное общественное мнение и использоваться противниками аптечного изготовления, в том числе со стороны крупных фармацевтических производителей.

Таким образом для обеспечения безопасности пациентов и повышения доверия к аптечному изготовлению, в том числе орфанных лекарственных препаратов целесообразно разработать систему классификации производственных аптек, учитывающую как уровень их технической и кадровой оснащённости, так и категории изготавливаемых лекарственных препаратов. Такой подход позволит установить обоснованные и дифференцированные требования к производственным аптекам в зависимости от их возможностей и целей, минимизируя риски для пациентов и обеспечивая более справедливую регуляторную нагрузку.

В качестве примера может служить опыт Соединённых Штатов Америки, где сложилась трёхуровневая система регулирования аптечного изготовления [43]. Обычные розничные аптеки, хотя и ориентированы на отпуск готовых лекарственных препаратов, сохраняют право на изготовление. За исключением ряда штатов²⁹, оно ограничено простыми нестерильными формами, которые изготавливаются «под рецепт» врача. Больше возможностей предоставляется производственным аптекам категории 503A^{30, 31}, которые уполномочены изготавливать широкий спектр лекарственных форм, включая стерильные лекарственные препараты (инъекционные препараты, глазные капли и др.). Их деятельность регулируется на уровне штатов и

должна соответствовать требованиям фармакопеи. Такие аптеки стали ключевым звеном в обеспечении пациентов персонализированными лекарственными препаратами.

Следующий уровень — аптеки типа 503B³², которые представляют собой промежуточное звено между аптекой и фармацевтическим производством: они могут производить лекарственные препараты серийно, без рецепта врача, преимущественно для медицинских организаций. При этом обязаны соблюдать стандарты надлежащей производственной практики и находятся под прямым контролем FDA.

Такая модель демонстрирует институционализированное разграничение функций: от ограниченного индивидуального изготовления в розничных аптеках до полноценного серийного производства для медицинских организаций [44].

Не идентичный, но аналогичный подход может быть реализован в РФ в рамках постановления Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»³³ и приказа МЗ РФ от 31.07.2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций»³⁴, что позволит более гибко регулировать деятельность производственных аптек. В приказе № 249н могут быть закреплены требования, предъявляемые к разным типам производственных аптек. Так для организаций с минимальной технологической базой, не претендующих на изготовление инновационных лекарственных препаратов, в том числе имеющих белковую, клеточную или нуклеотидную природу могут быть установлены минимальные требования. В случае производственных аптек, обладающих современным оборудованием и соответствующей инфраструктурой, предусмотреть ужесточение требований к организации системы обеспечения качества и кадровому составу, но позволить использовать имеющийся высокотехнологичный потенциал, расширив возможности по изготовлению сложных персонализированных лекарственных препаратов.

Таким образом, разработка системы дифференциации производственных аптек с учётом их оснащённости и компетенций представляется важным шагом для повышения безопасности и

²⁹ Texas Administrative Code, Title 22, Part 15: Texas State Board of Pharmacy (§ 291.133 «Pharmacies Compounding Sterile Preparations»; § 291.106 «Pharmacies Compounding Sterile Preparations (Class A-S)»; § 291.3 «Required Notifications»). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.law.cornell.edu/regulations/texas/22-Tex-Admin-Code-SS-291-36>

³⁰ Florida Administrative Code. 64B16-28.802 — Special Sterile Compounding Permits for Pharmacies and Outsourcing Facilities. — [Электронный ресурс]. Tallahassee, FL: Florida Board of Pharmacy. — Режим доступа: <https://www.law.cornell.edu/regulations/florida/Fla-Admin-Code-Ann-R-64B16-28-802>

³¹ United States Code. Title 21. § 353a — Pharmacy compounding. — [Электронный ресурс]. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office. — Режим доступа: <https://www.govinfo.gov/link/uscode/21/353a>

³² United States Code. Title 21. § 353b — Outsourcing facilities. — [Электронный ресурс]. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office. — Режим доступа: <https://www.govinfo.gov/link/uscode/21/353b>

³³ Постановление Правительства Российской Федерации от 31 марта 2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_413815/

³⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://base.garant.ru/74647990/>

устойчивости аптечного изготовления, а также для формирования более справедливой и эффективной системы регулирования.

Низкий спрос

Отсутствие устойчивого рынка сбыта и сформированного спроса также является одним из наиболее значимых барьеров для реализации потенциала аптечного изготовления орфанных лекарственных препаратов. В условиях действующего регулирования производственные аптеки, даже обладая необходимыми производственными мощностями и возможностями по обеспечению качества, сталкиваются с серьёзными затруднениями при продвижении своих лекарственных препаратов на рынок. В результате снижается экономическая целесообразность проектов по изготовлению орфанных препаратов в аптечных условиях, позволяя производителям устанавливать более высокие цены.

При этом необоснованное повышение цен в ряде стран начало инициировать изменения в государственной политике в отношении орфанных препаратов [45]. Например, в Нидерландах в 2018 году, Амстердамский университетский медицинский центр пришёл к общему соглашению с крупнейшими страховыми компаниями об изготовлении капсул хенодесоксихолевой кислоты для всех голландских пациентов с синдромом церебротендинозного ксантоматоза [14]. Поводом для такого решения стало резкое повышение цены на оригинальный препарат CDCA Leadiant, который до 2008 года продавался под названием Chenofalk® по цене 46 евро ($\approx 4\,400$ руб.; расчёт по курсу ЦБ РФ на 9 сентября 2025 г.) за упаковку 100 капсул. После приобретения прав компанией Leadiant подорожал до 885 евро ($\approx 84\,000$ руб.; расчёт по курсу ЦБ РФ на 9 сентября 2025 г.), а затем с получением орфанного статуса и получения регистрационного свидетельства на всей территории Европейского союза последовательно достиг цены в 14 000 евро ($\approx 1\,335\,000$ руб.; расчёт по курсу ЦБ РФ на 9 сентября 2025 г.) за ту же упаковку. При этом хенодесоксихолевой кислота — известное с 1970-х годов соединение [46]. В данных условиях инициатива Амстердамского университетского медицинского центра получила одобрение как от инспекции здравоохранения Нидерландов, так и Министерства медицинской помощи и было поддержано правительством, поставившем интересы общества на первое место, несмотря на первоначальные проблемы с качеством субстанции, использовавшейся при изготовлении, и жалобы со стороны компании Leadiant, обладавшей эксклюзивными правами³⁵. Более того, в 2021 году компания Leadiant была признана

виновной в злоупотреблении и оштрафована на 19,5 млн. евро ($\approx 1,72$ млрд руб.; расчёт по курсу ЦБ РФ на 9 сентября 2025 г.)³⁶. В решении суда отмечалось, что компания не провела новых исследований, а воспользовалась орфанным статусом для неоправданного кратного повышения³⁷.

Усугубляется ситуация сложившимися социальными и культурными установками в медицинском сообществе и среди пациентов, которые ориентированы преимущественно на промышленные и зарубежные лекарственные препараты. Такое отношение обусловлено как высоким уровнем доверия к производителям, так и отсутствием достаточной информированности о возможностях современных производственных аптек. В научных и практических публикациях отмечается, что случаи негативного опыта применения аптечных лекарственных форм в прошлом, связанные с ненадлежащим качеством, привели к формированию устойчивой настороженности среди врачей и пациентов [47–49]. В результате формируется дополнительное ограничение потенциального рынка для аптечных лекарственных препаратов.

В этих условиях крайне важно разработать комплекс мер, которые бы стимулировали интерес медицинского сообщества и пациентов к аптечным лекарственным формам, а также обеспечивали бы надёжные гарантии их сбыта.

Одним из перспективных направлений является активное вовлечение государственных институтов, включая фонд «Круг добра», созданный для обеспечения детей с тяжёлыми и редкими заболеваниями высокотратными лекарственными препаратами, в механизмы закупок экстреморальных лекарственных препаратов.

Кроме того, целесообразным представляется вовлечение субъектов РФ в организацию региональных программ закупок орфанных экстреморальных лекарственных препаратов, особенно в случаях, когда промышленно производимые препараты отсутствуют или недоступны, например для целей обеспечения пациентов старше 19 лет, переставших быть подопечными Фонда «Круг Добра».

Ограничение отпуска экстреморальных лекарственных препаратов, предназначенных для амбулаторного лечения

В соответствии с действующим нормативным правовым регулированием, медицинская организация для обеспечения лечебного процесса

³⁵ Pharmaceutical Accountability Foundation. Amsterdam UMC resumes supply of compounded CDCA. 22.01.2020. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.pharmaceuticalaccountability.org/2020/01/22/amsterdam-umc-resumes-supply-of-compounded-cdca>

³⁶ Autoriteit Consument & Markt. Autoriteit Consument & Markt imposes fine on drug manufacturer Leadiant for CDCA's excessive price. Пресс-релиз от 19.07.2021. Гаага. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.acm.nl/en/publications/acm-imposes-fine-drug-manufacturer-leadiant-cdcas-excessive-price>

³⁷ Autoriteit Consument & Markt (ACM). Summary of decision on abuse of dominant position by Leadiant. Гаага. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.acm.nl/sites/default/files/documents/summary-of-decision-on-abuse-of-dominant-position-by-leadiant.pdf>

вправе обращаться в аптечную организацию, в том числе не являющуюся структурным подразделением данной медицинской организации, с целью изготовления и отпуска лекарственных препаратов на основании требования-накладной³⁸. В условиях стационара полученные от производственной аптеки лекарственные препараты могут быть применены в рамках оказания медицинской услуги³⁹.

В то же время орфанные препараты в большинстве случаев применяются амбулаторно, при этом обладают высокой стоимостью и требуют централизованных закупок с последующим распределением через медицинские организации.

В свою очередь порядок передачи изготовленного по требованию-накладной лекарственного препарата пациенту для амбулаторного применения законодательно не урегулирован, а подобные действия в отсутствие у медицинской организации лицензии на фармацевтическую деятельность могут квалифицироваться Росздравнадзором как нарушение, поскольку рассматриваются в качестве розничной торговли лекарственными препаратами. Получение медицинской организацией лицензии на фармацевтическую деятельность и учреждение структурного подразделения — аптечной организации также не является решением обозначенной проблемы, т.к. действующее законодательство не предусматривает возможность передачи лекарственного препарата от производственной аптеки, изготавливающей лекарственный препарат, в другую аптечную организацию.

Реализуемая на практике схема внутреннего перемещения лекарственных препаратов, полученных по требованию-накладной от производственной аптеки, из медицинской организации в её структурное подразделение — аптечную организацию с последующим отпуском, требует сложного документального оформления и выписывания повторного назначения. Кроме того, необходимо проведение повторного контроля при отпуске.

Описанная схема носит формальный характер, но сопряжена со значительными административными и финансовыми издержками, что фактически ограничивает возможность обеспечения амбулаторных пациентов

экстемпоральными орфанными лекарственными препаратами.

Для устранения описанного барьера представляется целесообразным закрепить возможность медицинским организациям передавать лекарственные препараты для амбулаторного лечения. Также необходимо предусмотреть механизм передачи экстемпорального лекарственного препарата из производственной аптеки в другую аптечную организацию для последующего отпуска.

Терапевтическая эффективность экстемпоральных лекарственных препаратов-аналогов

Аргумент об отсутствии доклинических и клинических исследований или же доказательства терапевтической эффективности является одним из ключевых инструментов, которые сторонники крупной фармацевтической промышленности используют с целью ограничения экстемпорального изготовления. Такое утверждение выдвигается как универсальное возражение против возможности использования экстемпоральных лекарственных препаратов вместо промышленных аналогов, что и так запрещено ст. 56 ФЗ № 61-ФЗ.

В связи с этим необходимо чётко дифференцировать проблему. Вопрос доказательства терапевтической эффективности аптечных лекарственных препаратов может возникать только в двух случаях, причем один из них является гипотетическим и возможен лишь при условии разрешения производственным аптекам изготавливать зарегистрированные дефектурные лекарственные препараты. В настоящее же время только изготовление полных не персонализированных аналогов незарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов является ситуацией, когда вопрос подтверждения терапевтической эффективности с научной точки зрения является резонным.

В свою очередь в мировой практике отсутствует механизм подтверждения терапевтической эффективности аптечных лекарственных форм. Опыт США с семаглутидом это демонстрирует. Изготавливаемые аналоги Ozempic® и Wegovy® восполняли потребность пациентов более трёх лет. Вдобавок часть производственных аптек использовали семаглутид в солевой форме, что делает препарат неэквивалентным фармацевтически. FDA прямо указало на недопустимость использования солей семаглутида, однако других требований хоть каким-то образом касающихся терапевтической эффективности не было⁴⁰.

⁴⁰ Food and Drug Administration. FDA's Concerns with Unapproved GLP-1 Drugs Used for Weight Loss. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fdas-concerns-unapproved-glp-1-drugs-used-weight-loss>

³⁸ Приказ Минздрава России от 7 марта 2025 г. № 100н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=492852>

³⁹ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Лекарственные средства. Лицензирование фармацевтической деятельности: ответы на часто задаваемые вопросы. «Обязательно ли для медицинских организаций получение лицензии на фармацевтическую деятельность?». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/licensingpharm/faq/c1324/107>

Несмотря на то, что польза в данном случае перевешивает потенциальные риски, т.к. отсутствует регуляторный механизм «биоайвера для аптек» или правовая модель, где ответственность за применение экстемпоральных аналогов незарегистрированных промышленных лекарственных препаратов без их доказанной терапевтической эффективности распределяется между лечащим врачом и производственной аптекой, данная уязвимость будет использоваться для сдерживания системы аптечного изготовления.

Возможным направлением решения данного вопроса является закрепление на уровне ГФ градации требований по определению эквивалентности полных экстемпоральных форм аналогов незарегистрированных промышленно произведенных лекарственных препаратов в зависимости от лекарственной формы и их терапевтического эффекта.

Так для лекарственных форм, обладающих местным действием, достаточно подтверждения фармацевтической эквивалентности, то есть идентичности качественного и количественного состава в одной дозированной единице лекарственного препарата.

В случае инъекционных лекарственных препаратов, в которых биодоступность близка к 100%, а также не модифицированных лекарственных форм с немедленным высвобождением следует дополнительно проводить базовые исследования *in vitro*.

Для сложных лекарственных форм, в том числе с модифицированным высвобождением, трансдермальных систем, ингаляций с системным эффектом закрепить механизм медицинской необходимости по принципу «Right to Try», когда ответственность за назначение возлагается на лечащего врача, а производственная аптека гарантирует качество [50]. Такой подход позволил бы легитимно изготавливать незарегистрированные лекарственные препараты, не требуя от производственных аптек невозможного — проведения полномасштабных клинических исследований.

Ограничения исследования

Поиск источников проводился преимущественно на русском и английском языках, поэтому публикации на других языках могли быть не учтены. В анализ включались только наиболее значимые и релевантные материалы, что обусловило риск неполного охвата второстепенных

исследований и локальных нормативных правовых актов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ выявленных барьеров показывает, что проблема обеспечения пациентов орфанными лекарственными препаратами выходит за рамки фармацевтической практики и затрагивает основы лекарственной безопасности государства. Аптечное изготовление в данном контексте выступает не просто вспомогательным механизмом, а стратегическим инструментом, способным компенсировать структурные дисбалансы рынка.

Мировая практика свидетельствует о том, что ключевая конкуренция в сфере орфанных препаратов происходит не между фармацевтическими компаниями, а на уровне регуляторных систем различных стран и интеграционных объединений. При этом именно развитая национальная система производственных аптек становится весомым аргументом при формировании ценовой политики, обеспечении устойчивого доступа к терапии и защите интересов пациентов.

В условиях, когда глобальные компании всё чаще используют орфанный статус для удержания высокой стоимости препаратов, производственные аптеки способны выполнять роль «противовеса», обеспечивая пациентам более эффективную своевременную и доступную фармакотерапию. Россия располагает нормативной и организационной базой для формирования такой системы, однако её дальнейшее развитие требует устранения существующих барьеров и институционализации аптечного изготовления как полноценного элемента национальной лекарственной политики.

Решения, направленные на преодоление выявленных препятствий, будут полезны не только для сегмента орфанных препаратов, но и для аптечного изготовления в целом, создавая основу для его устойчивого развития. Орфанные лекарственные препараты в этом смысле становятся индикатором системных проблем, а их преодоление может стать точкой роста для всей отрасли.

Таким образом, устранение барьеров позволит не только расширить доступность терапии для пациентов с редкими заболеваниями, но и превратить аптечное изготовление в один из ключевых факторов фармацевтической независимости России.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.А. Мандрик — автор идеи, разработка дизайна исследования, сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, интерпретация результатов, написание и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение рукописи; А.В. Быков — анализ научной литературы и нормативных правовых документов, критическое обсуждение, редактирование и окончательное утверждение текста рукописи; В.С. Фисенко — поиск и анализ литературных источников, редактирование и окончательное утверждение текста рукописи; Е.А. Максимкина — анализ научной литературы и нормативных правовых документов, критическое обсуждение, редактирование и окончательное утверждение 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

1. 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
2. Алёхин А.В., Эриванцева Т.Н., Ряженов В.В., Лысков Н.Б., Алехина Н.А., Кузнецова М.М. Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок // Фармация и фармакология. — 2023. — Т. 11, № 2. — С. 161–172. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
3. Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстемпоральное производство лекарственных препаратов — преимущества и перспективы // Медицинский алфавит. — 2023. — № 13. — С. 7–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-13-7-10
4. Ряженов В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Алехин А.В., Тарасов В.В., Райсян М.Г., Захарочкина Е.Р., Чижов К.А., Гаранкина Р.Ю. Регулирование в сфере обращения экстемпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России // Фармация и фармакология. — 2024. — Т. 12, № 5. — С. 324–337. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337
5. Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстемпоральных 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
6. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстемпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 8. — С. 1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201805
7. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Медведева Д.М., Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Стрелков С.В. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) // Journal of Siberian Medical Sciences. — 2020. — № 1. — С. 31–43. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
8. Бадрин Е.А., Масчан М.А., Пятигорская Н.В. Регуляторные аспекты и правовые рамки изготовления CAR-T-препаратов в производственных аптеках // Фармация. — 2025. — Т. 74, № 3. — С. 27–35. DOI: 10.29296/25419218-2025-03-04
9. Захарочкина Е.Р., Ряженов В.В., Смолярчук Е.А., Кудлай Д.А., Бехорашвили Н.Ю., Заверячев С.А., Сологова С.С. Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции // Терапевтический архив. — 2024. — Т. 96, № 4. — С. 396–406. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202692
10. Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Калинина О.В. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения // Вестник фармации. — 2021. — № 1(91). — С. 48–52. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.1.48
11. Егорова С.Н. Может ли медицинская организация обойтись без экстемпоральных лекарственных препаратов? // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2021. — Т. 8, № 1. — С. 42–46. DOI: 10.30809/solo.1.2021.11
12. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстемпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. — 2022. — № 6. — С. 77–84. EDN: JUNZVI
13. Чикина И.В., Онегин С.В., Парфенов А.А., Трубников А.А. Современное экстемпоральное фармацевтическое производство: проблемы и перспективы // Пациентоориентированная медицина и фармация. — 2024. — Т. 2, № 2. — С. 43–50. DOI: 10.37489/2949-1924-0049 EDN: LCXGIU
14. Rodriguez-Monguio R., Spargo T., Seoane-Vazquez E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is it possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? // Orphanet J Rare Dis. — 2017. — Vol. 12, No. 1. — P. 1. DOI: 10.1186/s13023-016-0551-7
15. Debnath A., Mazumder R., Mazumder A., Tyagi P.K., Singh R.K. Challenges and Progress of Orphan Drug Development for Rare Diseases // Curr Pharm Biotechnol. — 2025. DOI: 10.2174/0113892010371761250616112614
16. Picavet E., Doms M., Cassiman D., Simoons S. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price // Appl Health Econ Health Policy. — 2011. — Vol. 9, No. 4. — P. 275–279. DOI: 10.2165/11590170-000000000-00000
17. Simoons S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency // Orphanet J Rare Dis. — 2011. — Vol. 6. — P. 42. DOI: 10.1186/1750-1172-6-42
18. Hanchard M.S. Debates over orphan drug pricing: a meta-narrative literature review // Orphanet

- J Rare Dis. – 2025. – Vol. 20, No. 1. – P. 107. DOI: 10.1186/s13023-025-03634-2
19. Wen X., Jin G., Wu C. Visual Research of Global Orphan Drug from a Bibliometric Perspective. *Drug Des Devel Ther.* – 2025. – Vol. 19. – P. 4201–4220. DOI: 10.2147/DDDT.S506112
 20. Гаранкина Р.Ю., Самощенко И.Ф., Захарочкина Е.Р., Кондратова Д.В., Бехорашвили Н.Ю. Орфанные заболевания: регулирование лекарственного обеспечения пациентов в России // *Медико-фармацевтический журнал «Пuls»*. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 78–90. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-38-47
 21. Иващенко О.И., Ряженев В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Савоськин О.В., Кузнецова М.М. Анализ фактических результатов реализации лекарственного обеспечения в рамках программы высокочастотных нозологий // *Фармация и фармакология*. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 15–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-15-31
 22. Doms M., Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases // *Orphanet J Rare Dis.* – 2018. – Vol. 13, No. 1. – P. 1. DOI: 10.1186/s13023-017-0741-y
 23. Vanhoorne V., Peeters E., Van Tongelen I., Boussery K., Wynendaele E., De Spiegeleer B., Remon J.P., Vervaeke C. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: how community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases // *Orphanet J Rare Dis.* – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 186. DOI: 10.1186/s13023-019-1154-x
 24. Мирошниченко Ю.В., Алексейчук Е.Ю., Еникеева Р.А. Роль экстремальных лекарственных препаратов в лечении пациентов в стационарных условиях: сравнительный анализ с их промышленными аналогами // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 203–210. DOI: 10.17816/brmma676906
 25. Uriel M., Marro D., Gómez Rincón C. An Adequate Pharmaceutical Quality System for Personalized Preparation // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 800. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030800
 26. Блинова М.П., Ильина Т.Ю., Котова Н.И., Криштанова Н.А., Подушкин В.Ю. Контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления – современное состояние и перспективы развития // *Инновации в здоровье нации: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2015 года.* – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. – С. 12–15. EDN WBZIBR.
 27. Тельнова Е., Загоруйченко А. Фармацевтические субстанции для промышленности и производственных аптек. Проблемы и перспективы решения // *Новая аптека*. – 2021. – № 5. – С. 34–41. EDN: WWIIPQ
 28. Гаранкина Р.Ю., Ряженев В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Алехин А.В., Тарасов В.В., Чижов К.А., Самощенко И.Ф., Бехорашвили Н.Ю., Захарочкина Е.Р. Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения // *Фармация и фармакология*. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 128–138. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-128-138
 29. 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*. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 63–81. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590
 30. Kumar S. Compounding Inequities Through Drug IP and Unfair Competition // *Washington University Law Review*. – 2024. – Vol. 102, No. 2. – P. 371–426.
 31. Егорова С.Н., Хаятов А.Р., Шавалиев Р.Ф. Перспективы перевода в промышленное производство экстремальной детской рецептуры // *Фармация*. – 2014. – № 2. – С. 28–31. EDN: RYHZER
 32. Hendrickx K., Doms M. Orphan drugs, compounded medication and pharmaceutical commons // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 738458. DOI: 10.3389/fphar.2021.738458
 33. Cohen A.W., Copel J.A., Macones G.A., Menard M.K., Riley L., Saade G.R. Unjustified increase in cost of care resulting from U.S. Food and Drug Administration approval of Makena (17 α -hydroxyprogesterone caproate) // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, No. 6. – P. 1408–1412. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821c2d75
 34. Patel Y., Rumore M.M. Hydroxyprogesterone caproate injection (Makena) one year later: to compound or not to compound, that is the question // *Pharmacy and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 37, No. 7. – P. 405–411.
 35. Фаррахов А.З., Леонов С.Д., Башанкаев Б.Н., Огуль Л.А., Соломатина Т.В., Крупнова И.В., Юрочкин Д.С., Эрдни-Гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Голант З.М., Чагин Д.А., Наркевич И.А. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации за 2023–2024 годы (часть 2) // *Вестник Росздравнадзора*. – 2025. – № 4. – С. 15–31. EDN: JYXVMS
 36. Cho H.N., Wells L., Halford Z. Implementation and evaluation of APOTECaChemo in a community cancer center: a comparative study of robotic versus manual antineoplastic preparation // *J Pharm Technol.* – 2024. – Vol. 40, No. 6. – P. 269–276. DOI: 10.1177/87551225241278203
 37. Greszler C., Barnes N.E., Freudiger M.J., Giazzone A., Hunter N., Jerry C.S., Meier J., Miley L.A., Schmees J., Smith K., Tharp J., Tupps M., Yaniv A.W. Gravimetric compounding workflow technology insights for pharmacists and pharmacy technicians // *Am J Health-Syst Pharm.* – 2025. – P. zxaf102. DOI: 10.1093/ajhp/zxaf102
 38. Beer N., Kaas S., Genina N., Spoorong S.K., Alves T.L., Hoeber J., De Bruin M.L., Hegger I. Magistral compounding with 3D printing: a promising way to achieve personalized medicine // *Ther Innov Regul Sci.* – 2023. – Vol. 57, No. 1. – P. 26–36. DOI: 10.1007/s43441-022-00436-7
 39. Mihaylova A., Yaneva A., Shopova D., Kasnakova P., Harizanova S., Parahuleva N., Etova R., Raykova E., Semerdzhieva M., Bakova D. Pharmacists' perceptions of 3D printing and bioprinting as part of personalized pharmacy: a cross-sectional pilot study in Bulgaria // *Pharmacy (Basel)*. – 2025. – Vol. 13, No. 3. – P. 88. DOI: 10.3390/pharmacy13030088

40. Чикина И.В., Онегин С.В., Парфенов А.А., Трубников А.А. Современное экстермпоральное фармацевтическое производство: проблемы и перспективы // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 43–50. DOI: 10.37489/2949-1924-0049
41. Мандрик М.А., Садковский И.А., Король Л.А., Егорова С.Н., Краснюк И.И., Быков А.В. Развитие экстермпорального изготовления лекарственных препаратов как инициирующий 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
42. 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. EDN: CYOTYR
43. 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/farmakoekonomika.2022.155
44. Kircik L., Siegel D.M. Clinical and legal considerations in pharmaceutical compounding // J Clin Aesthet Dermatol. – 2023. – Vol. 16, No. 8 (Suppl 1). – P. S23–S28.
45. Woerdenbag H.J., van Basten B., Oussoren C., Smeets O.S.N.M., Annaciri-Donkers A., Crul M., Maurer J.M., Schimmel K.J.M., Kemper E.M., Hooge M.N.L., Schreuder N., Eikmann M., Ramcharan A.S., Lantink R.B., Quodbach J., Boersma H.H., Kelder O., Larmen  -Beld K.H.M., Le Brun P.P.H., Kok R.J., Schellekens R.C.A., Breukels O., Frijlink H.W., Gareb B. Extemporaneous compounding, pharmacy preparations and related product care in the Netherlands // Pharmaceutics. – 2025. – Vol. 17, No. 8. – P. 1005. DOI: 10.3390/pharmaceutics17081005
46. Bouwhuis N., Jacobs B.A.W., Kemper E.M. Product development and quality of pharmacy compounded chenodeoxycholic acid capsules for Dutch cerebrotendinous xanthomatosis patients // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1264997. DOI: 10.3389/fphar.2023.1264997
47. Woodcock J., Dohm J. Toward better-quality compounded drugs: an update from the FDA // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, No. 26. – P. 2509–2512. DOI: 10.1056/NEJMp1712905
48. Watson C.J., Whittledge J.D., Siani A.M., Burns M.M. Pharmaceutical compounding: a history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors // J Med Toxicol. – 2021. – Vol. 17, No. 2. – P. 197–217. DOI: 10.1007/s13181-020-00814-3
49. Yuliani S.H., Putri D.C.A., Virginia D.M., Gani M.R., Riswanto F.D.O. Prevalence, risk, and challenges of extemporaneous preparation for pediatric patients in developing nations: a review // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 840. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030840
50. Agarwal R., Saltz L.B. Understanding the Right to Try Act // Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 26, No. 2. – P. 340–343. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2015

АВТОРЫ

Мандрик Марк Александрович — ассистент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); советник дирекции Группы компаний «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0002-3558-9615. E-mail: marubini@mail.ru

Быков Александр Васильевич — директор по экономике здравоохранения АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0009-0003-2945-4655. E-mail: av.bykov@rpharm.ru

Фисенко Виктор Сергеевич — кандидат

фармацевтических наук, первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации. ORCID ID: 0009-0002-0918-737X. E-mail: fisenkovs@minzdrav.gov.ru

Максимкина Елена Анатольевна — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1802-8928. E-mail: maksimkina.e@mail.ru

УДК 635.132:633.432



Современные аспекты фармакогностического анализа плодов моркови дикой (*Daucus carota* L.)

В.В. Артемьева¹, Г.М. Дандаш¹, И.Н. Зилфикаров^{1,2}, Д.И. Шишкалов¹, В.М. Рыжов³,
Т.К. Рязанова³, И.И. Бочкарева¹, З.А. Гусейнова⁴, А.К. Арутюнов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Майкопский государственный технологический университет»,
Россия, 385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
Россия, 117216, г. Москва, ул. А. Грина, д. 7, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Дагестанский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук,
Россия, 367030, г. Махачкала, ул. Магомеда Ярагского, д. 75

E-mail: denis7radnet.ru@mail.ru

Получена 20.06.2025

После рецензирования 15.08.2025

Принята к печати 20.09.2025

Цель. Фармакогностическое изучение плодов моркови дикой: выявление основных микроскопических признаков; хромато-масс-спектрометрическое исследование летучих соединений и определение числовых товароведческих показателей лекарственного растительного сырья.

Материалы и методы. Морфолого-анатомические признаки сырья плодов моркови дикой исследовали световой микроскопией; люминесценцию тканей и рабочих стандартных образцов субстанций изучали люминесцентной микроскопией; кристаллические структуры исследовали поляризационной микроскопией; профиль летучих соединений в сырье оценивали с помощью хромато-масс-спектрометрии. Изготовление микропрепаратов, определение числовых товароведческих показателей лекарственного растительного сырья осуществляли по требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Результаты. С помощью морфолого-анатомического анализа установили особенности плодов моркови: овальная форма плода, зауженная к верхушке, коричневого цвета с семью жилками; схизогенные вместилища угловатой формы с перегородками неклеточного строения; паренхима эндосперма из изодиаметрических, овальных клеток; эндокарпий паркетного типа из вытянутых, толстостенных, плотно сомкнутых клеток; звёздчатые друзы в тканях зародыша с четырьмя симметричными лучами. Люминесценция в диапазоне возбуждения 330–400 нм мезокарпия — ярко-голубая; клеток эпителия — светло-желтая; смолянистого секрета — голубая. Хромато-масс-спектрометрическое исследование гексановой и хлороформной фракции извлечения из плодов моркови определило профиль летучих соединений, преобладающим является каротол (25,9 и 30,1%, соответственно).

Заключение. Выявленные микроскопические признаки, основное биологически активное вещество и числовые товароведческие показатели имеют практическое значение для включения в проект фармакопейной статьи «Моркови дикой плоды».

Ключевые слова: плоды моркови дикой; световая микроскопия; люминесцентная микроскопия; поляризационная микроскопия; анатомо-морфологические признаки; диагностические признаки; хромато-масс-спектрометрия; каротол; числовые товароведческие показатели

Список сокращений: ЛРС — лекарственное растительное сырье; БАВ — биологически активные вещества; ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации; БАД — биологически активные добавки к пище; ОФС — общая фармакопейная статья; СО — стандартный образец; ФС — фармакопейная статья; ГХ-МС — газовая хроматография с масс-спектрометрией; УФ-свет — ультрафиолетовый свет.

Для цитирования: В.В. Артемьева, Г.М. Дандаш, И.Н. Зилфикаров, Д.И. Шишкалов, В.М. Рыжов, Т.К. Рязанова, И.И. Бочкарева, З.А. Гусейнова, А.К. Арутюнов. Современные аспекты фармакогностического анализа плодов моркови дикой (*Daucus carota* L.). *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):367-384. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-367-384

© В.В. Артемьева, Г.М. Дандаш, И.Н. Зилфикаров, Д.И. Шишкалов, В.М. Рыжов, Т.К. Рязанова, И.И. Бочкарева, З.А. Гусейнова, А.К. Арутюнов, 2025

For citation: V.V. Artemyeva, G.M. Dandash, I.N. Zilfikarov, D.I. Shishkalov V.M. Ryzhov, T.K. Ryazanova, I.I. Bochkareva, Z.A. Guseynova, A.K. Arutyunov. Modern Aspects of Pharmacognostic Analysis of Wild Carrot Fruits (*Daucus carota* L.). *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5): 367-384. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-367-384

Modern Aspects of Pharmacognostic Analysis of Wild Carrot Fruits (*Daucus carota* L.)

V.V. Artemyeva¹, G.M. Dandash¹, I.N. Zilfikarov^{1,2}, D.I. Shishkalov¹, V.M. Ryzhov³,
T.K. Ryazanova³, I.I. Bochkareva¹, Z.A. Guseynova⁴, A.K. Arutyunov¹

¹ Maykop State Technological University,

191 Pervomayskaya Str., Maykop, Russia, 385000,

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,

7A Grin Str., Bldg. 1, Moscow, Russia, 117216

³ Samara State Medical University,

89 Chapaevskaya Str., Samara, Russia, 443099

⁴ Dagestan Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,

75 Magomed Yaragsky Str., Makhachkala, Russia, 367030

E-mail: denis7radnet.ru@mail.ru

Received 20 June 2025

After peer review 15 Aug 2025

Accepted 20 Sep 2025

The aim. Pharmacognostic study of wild carrot fruits: identification of the main microscopic features; chromatographic-mass spectrometric study of volatile compounds and determination of numerical commodity indicators of medicinal plant raw materials.

Materials and methods. Morphological and anatomical features of wild carrot root raw materials were studied by light microscopy; luminescence of tissues and working standard samples of substances were studied by luminescent microscopy; crystalline structures were studied by polarization microscopy; the profile of volatile compounds in raw materials was assessed using chromatographic-mass spectrometry. The preparation of microscopic slides, the determination of numerical commodity indicators of medicinal plant raw materials were carried out according to the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition.

Results. Morphological and anatomical analysis established the characteristics of carrot fruits: oval shape of the fruit, tapering towards the apex, brown in color with seven veins; schizogenous containers of angular shape with non-cellular septa; endosperm parenchyma of isodiametric, oval cells; endocarp of parquet type from elongated, thick-walled, tightly closed cells; stellate druses in the tissues of the embryo with four symmetrical rays. Luminescence in the excitation range of 330–400 nm of the mesocarp — bright blue; epithelial cells — light yellow; resinous secretion — blue; chromatographic-mass spectrometric study of hexane and chloroform fractions of the extract from carrot fruits determined the profile of volatile compounds, with carotol being predominant (25.9% and 30.1%, respectively).

Conclusion. The identified microscopic features, the main biologically active substance, and numerical commodity indicators are of practical importance for inclusion in the draft pharmacopoeial monograph "Wild Carrot Fruits".

Keywords: wild carrot fruits; light microscopy; luminescent microscopy; polarization microscopy; anatomical and morphological features; diagnostic features; chromato-mass spectrometry; carotol; numerical commodity indicators

Abbreviations: MPRMs — medical plant raw materials; BASs — biologically active substances; SPh RF — State Pharmacopoeia of the Russian Federation; BAAs — biologically active additives (food supplements); GPM — general pharmacopoeial monograph; RS — reference standard; PM — pharmacopoeial monograph; GC-MS — gas chromatography-mass spectrometry; UV light — ultraviolet light.

ВВЕДЕНИЕ

Плоды моркови дикой (или моркови обыкновенной) являются лекарственным растительным сырьём (ЛРС) и перспективным источником биологически активных веществ (БАВ) фенольной и терпеновой природы. Для данного вида сырья уже известны антибактериальная [1, 2], противогрибковая и противовоспалительная активности [3–5]. В частности, известны работы по исследованию мочегонного и желчегонного действий извлечений из плодов моркови дикой и моркови посевной [6–8]. Водно-спиртовой экстракт из плодов моркови дикой является официальной субстанцией и входит в состав лекарственных препаратов «Уролесан» (ООО «АРТ-ФАРМ, РФ») и «Урохол» (ЗАО «ВИФИТЕХ», РФ). Экстрактивные вещества из данного ЛРС входят

в состав биологически активной добавки к пище (БАД) «Уролит» (ООО «ВИТАУКТ-ПРОМ», Республика Адыгея, РФ). Однако, несмотря на значимость в фитотерапии плодов данного вида растения, в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания отсутствует фармакопейная статья на данный вид растительного сырья.

Важнейшими этапами стандартизации и последующего контроля качества ЛРС являются установление его подлинности по внешним (морфологическим) и микроскопическим (анатомическим) признакам, обнаружение основных БАВ, а также оценка доброкачественности сырья, включающая определение числовых товароведческих показателей. Ранее исследователями были выявлены таксономические и

филогенетические связи между представителями рода *Daucus* L. [9], изучены основные анатомо-диагностические признаки фармакопейного ЛРС [10]. В ходе актуализации нормативной документации на лекарственные препараты из плодов моркови дикой нами реализуется задача по обновлению фармакопейной статьи на данный вид ЛРС для нового издания ГФ РФ с учетом более совершенных практик и обновленных требований к микроскопическому исследованию. Современные методы хроматографического анализа позволяют полнее характеризовать компонентный состав малополярной летучей фракции вторичных метаболитов, обеспечивая тем самым более точную идентификацию и надёжную оценку доброкачественности ЛРС, содержащего эфирные масла.

ЦЕЛЬЮ исследования является фармакогностическое изучение плодов моркови дикой: выявление основных морфолого-анатомических диагностических признаков с учетом современных требований, предъявляемых к технике микроскопии; хромато-масс-спектрометрическое исследование профиля летучих органических соединений и определение числовых товароведческих показателей качества лекарственного растительного сырья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Объектом исследования явились промышленные образцы плодов моркови дикой, предоставленные компанией ООО «ВИТАУКТ-ПРОМ» (Республика Адыгея, Россия). Сырьё заготовлено в 2023 г. в Краснодарском крае (Усть-Лабинский район) и соответствует требованиям ГОСТ 32592-2013 «Семена овощных, бахчевых культур, кормовых корнеплодов и кормовой капусты. Сортные и посевные качества. Общие технические условия» для категории репродуктивных семян.

Макроскопический, микроскопический, микрохимический и гистохимический анализы

Внешние признаки ЛРС исследовали визуально и с помощью стереомикроскопа Motic DM 39 (Motic Xiamen, Китай), опираясь на требования общей фармакопейной статьи (ОФС) ОФС.1.5.1.0007 «Плоды»¹ и ОФС.1.5.1.0008 «Семена»².

Анатомические (микроскопические) признаки сырья исследовали с помощью световой микроскопии в проходящем и отражённом свете на световом микроскопе марки Motic DM1802 (Motic Xiamen, Китай). Микропрепараты готовили согласно ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного

растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения»³ и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»⁴. Реактивы для микрохимического и гистохимического анализов готовили в соответствии с ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»⁵.

Анализ люминесценции тканей плодов, а также рабочих стандартных образцов и растительного сырья проводили с помощью люминесцентного микроскопа марки Альтами ЛЮМ-2 (ООО «Альтами», Россия) специальной комплектации и применением голубого и желтого светофильтров 32 мм. Источником света служила высоковольтная ртутная лампа (НВО 100Вт); спектральный диапазон возбуждения люминесценции: голубой возбуждающий фильтр — 420–550 нм; ультрафиолетовый фильтр — 330–400 нм. В качестве рабочих стандартных образцов фенольной природы использовали стандартный образец (СО) кверцетина и СО кумарина, предоставленные НОЦ «Фармация» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара). Люминесценцию СО веществ оценивали непосредственно в воздушно-сухом виде при облучении кристаллов веществ на предметном стекле под микроскопом Альтами ЛЮМ-2 на различных увеличениях. Также оценивалась люминесценция кристаллов СО веществ в виде суспензии в воде очищенной на предметном стекле, накрытым покровным стеклом.

В случае необходимости контрастирования, при исследовании кристаллических структур применяли метод поляризационной микроскопии на поляризационном микроскопе ПЛМ 213 (АО «ЛОМО», Россия). Поперечные срезы плодов готовили вручную (для люминесценции сухого сырья), а также на микротоме HM 325 Thermo FS (Thermo Fisher Scientific, США).

Пробоподготовка для ГХ-МС анализа

Для газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) профиля малополярных, в основном летучих, органических соединений в плодах моркови дикой готовили водно-

¹ ОФС.1.5.1.0007 «Плоды». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/plody/>

² ОФС.1.5.1.0008 «Семена». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/semena/>

³ ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/mikroskopicheskiy-i-mikrokhimicheskiy-analiz-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sred/>

⁴ ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-5/1-5-3/1-5-3-3/tekhnika-mikroskopicheskogo-i-mikrokhimicheskogo-issledovaniya-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-l/>

⁵ ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы» Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-3/reaktivy-indikatory>

спиртовое извлечение с использованием в качестве экстрагента 60% этанола. Выбор экстрагента обусловлен его экстракционной способностью применительно к широкому спектру БАВ, содержащемуся в плодах моркови дикой, способностью извлекать как малополярные вещества, так и фенольный комплекс, включая производные кумарина. Извлечение осуществляли методом дробной мацерации в трех экстракторах (соотношение «сырье : экстрагент» 1:5) с включением заключительной термической стадии — нагревание в течение 30 мин при температуре 70°C [11]. Полученное извлечение отстаивали в течение 2 сут при температуре 8°C в защищенном от света месте и фильтровали через фильтр обеззоленный «Красная лента» во флакон темного стекла, укупоривали полиэтиленовыми пробками с навинчивающейся крышкой.

Далее из спирто-водного извлечения получали гексановую и хлороформную фракции сумм веществ, которые подвергали анализу. Выбор фракций обусловлен литературными данными [12–14].

Затем 10,0 мл водно-спиртовой фракции помещали в коническую делительную воронку вместимостью 30–50 мл и добавляли 5 мл *n*-гексана (хлороформа) квалификации «осч» (АО «ЭКОС-1»), взбалтывали в течение 2 мин, выдерживали до полного расслоения фаз. Верхнюю гексановую (нижнюю — в случае использования хлороформа) фракцию фильтровали через фильтр «Красная лента» в мерную колбу вместимостью 25 мл. Экстракцию *n*-гексаном (хлороформом) повторяли еще 2 раза порциями по 5 мл, каждый раз фильтруя в ту же мерную колбу. Объем раствора в мерной колбе доводили *n*-гексаном (хлороформом) до метки и перемешивали.

ГХ-МС анализ

Анализ проводили в условиях, описанных ранее [15, 16]. Хроматографические условия проведённого анализа представлены в таблице 1.

Для идентификации компонентов определяли линейные индексы удерживания, сопоставляли полученные результаты и полные масс-спектры с библиотечными (библиотеки масс-спектров NIST 2.4) и литературными данными. В ходе идентификации учитывались только компоненты с коэффициентом совпадения масс-спектра выше 90%, что соответствует типовой научной практике.

Долю каждого компонента от суммы всех компонентов рассчитывали методом внутренней нормализации по площадям соответствующих пиков на хроматограмме, построенной по полному ионному току [17, 18].

Товароведческий анализ

Числовые товароведческие показатели плодов моркови дикой характеризуют их доброкачественность, соблюдение правил

заготовки и первичной переработки, условий транспортирования и хранения, а также особенности накопления некоторых вторичных метаболитов, в частности, эфирного масла, концентрирование макро- и микроэлементов, тяжелых металлов и др. Одним из этапов формирования нормативной документации по качеству и обоснования спецификации ЛРС является экспериментальное установление нормируемых показателей и интервалы допустимых значений.

Плоды моркови дикой перерабатываются как в целом, так и измельченном виде, а также могут быть включены в состав ЛП в качестве активного компонента в виде порошка, что послужило основанием для установления большинства нормируемых числовых показателей. Анализ осуществляли в соответствии с ОФС.1.5.1.0007 «Плоды» ОФС.1.5.3.0010.15 «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»⁶, ОФС.1.5.3.0006 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»⁷, ОФС.1.2.2.2.0013 «Зола общая»⁸, ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте»⁹, ОФС.1.2.2.2.0014 «Сульфатная зола»¹⁰, ОФС.1.2.2.2.0012 «Тяжелые металлы»¹¹, ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании»¹² ГФ РФ.

⁶ ОФС.1.5.3.0010.15 «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-5/1-5-3/opredelenie-soderzhaniya-efirnogo-masla-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennykh-rastitelnykh>

⁷ ОФС.1.5.3.0006 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-soderzhaniya-ekstraktivnykh-veshchestv-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennykh>

⁸ ОФС.1.2.2.2.0013 «Общая зола». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-2/obshchaya-zola/?phrase_id=1143165

⁹ ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-5/1-5-3/zola-nerastvorimaya-v-khloristovodorodnoy-kislote/>

¹⁰ ОФС.1.2.2.2.0014 «Сульфатная зола». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-2/sulfatnaya-zola/>

¹¹ ОФС.1.2.2.2.0012 «Тяжелые металлы». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-2/tyazhelye-metally/>

¹² ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/poterya-v-masse-pri-vysushivani/>

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопический, микроскопический, микрохимический и гистохимический анализы

В ходе анализа сырья было установлено прямое соответствие с описанными ранее в литературе морфологическими признаками [9]. Мерикарпии плодов овальной или продолговатой формы, зауженные к верхушке. Цвет плодов коричневый или светло-коричневый (Рис. 1, А). С поверхности каждого мерикарпия локализованы высоко выступающие жилки разных размеров. Число жилок устойчивое и насчитывается в числе 7 на каждом мерикарпии (Рис. 1, Б–Г). Их размеры отличаются. Так, принято выделять бороздчатые жилки в числе 2; латеральные первичные жилки в числе 2; дорсальные вторичные в числе 2 и среднюю первичную жилку. Кроме того, со стороны карпофора принято выделять комиссуральную (соединительную) жилку, а также две маргинальные первичные жилки (Рис. 1, Д 1–6). Однако в структуре мерикарпия они малозаметны визуалью. Ввиду чего в качестве морфологического признака не используются. Очевидно, что число и характер выраженности рёбер является признаком сырья и, как трактуют учёные, систематическим признаком у семейства *Apiaceae* L. [9].

Вторичная дорсальная и первичная комиссуральная жилки схожи анатомически. На поперечном сечении видна их неправильная треугольная форма. С поверхности они покрыты слоем тонкостенного экзокарпия. Мезокарпий из пустотелых клеток составляет основу стенок ребра. При окраске 1% спиртовым раствором Судана III клеточные стенки экзо- и мезокарпия окрашиваются в розовый или тёмно-бурый цвет, что говорит об их суберинизации. Дорсальные и комиссуральные рёбра полые. Полость образует схизогенное вместилище, повторяющее угловатую форму ребра. Полость выстилает мелкоклеточный эпителий. Протопласты клеток эпителия тёмно-бурые за счет окраски клеточных стенок и аморфного протопласта. При облучении поперечного среза плода моркови ультрафиолетовым светом (УФ-свет) с диапазоном возбуждения 330–400 нм клетки эпителия люминесцируют светло-коричневым цветом. Смолянистый секрет вместилища также люминесцирует светло-желтым цветом, иногда с голубым оттенком (Рис. 2, А–Е).

При препарировании плода и приготовлении давленных препаратов можно наблюдать совокупность схизогенных вместилищ с поверхности. В классической световой микроскопии схизогенные вместилища плохо заметны. Для подробного рассмотрения нами применялась люминесцентная микроскопия. При этом, за счет тёмного свечения относительно других тканей, вместилища легко обнаруживаются в толще экзокарпия (Рис. 2, Ж–И).

При рассмотрении с поверхности также заметны перегородки вместилищ, что является

дополнительным признаком данного вида¹³. Перегородка не имеет клеточного строения и схожа со структурой клеточной стенки. При облучении УФ-светом в диапазоне 330–400 нм она люминесцирует голубым цветом; в диапазоне 420–550 нм светло-желтым (Рис. 2, К–М).

Необходимо отметить, что большая часть монотерпенов в данном диапазоне не детектируется, что позволяет предположить связь характера свечения с вторичными метаболитами фенольной природы, возможно флавоноидами.

Люминесценция тканей мезокарпия имеет ярко-голубой цвет за счет простых фенольных соединений C_6-C_1 и C_6-C_2 ряда. По некоторым литературным данным в представителях рода *Daucus* L. встречаются кумариновые соединения [14, 15].

Для сравнения нами исследована люминесценция СО кумарина. В УФ-свете в диапазоне 330–400 нм кумарин светится светло-синим цветом (Рис. 3, А–Г). Это сходство позволяет предполагать наличие подобных структур в перикарпии плодов. В качестве образца вторичного метаболита флавоноидной природы нами использовался СО кверцетина. В УФ-свете в диапазоне 330–400 нм кверцетин люминесцирует ярко-оранжевым цветом, аналогично люминесценции эпителия смоляного канала (Рис. 3, Д–З). Эта характеристика свечения опосредованно свидетельствует о содержании флавоноидов ряда флаванолов в структуре данных клеток. Латеральные первичные жилки на поперечном сечении небольшого размера и лишены выделительных секреторных каналов. Основу их структуры составляют лубяные волокна, сгруппированные к периферии (Рис. 4, Г–Д).

Лубяные волокна лигнифицированы, что подтверждается специфической реакцией пожелтения с 10% раствором серноокислого анилина. К центру от лубяных волокон локализованы клетки флоэмы и пара сосудистых элементов ксилемы, что составляет основу коллатерального пучка. С тыльной стороны мерикарпия локализовано два схизогенных вместилища. Имеется полость между эндокарпием и семенной кожурой (Рис. 4, Г–Е). Комиссуральная жилка часто выпадает при препарировании.

При рассмотрении тканей семени, как правило, видна выраженная паренхима эндосперма¹⁴, что характерно для представителей семейства *Apiaceae* Lindl. Клетки эндосперма паренхимные, изодиаметрические, иногда несильно вытянутые, овальные. Клеточные стенки заметно утолщены, целлюлозные. Протопласт аморфный без пигментации.

¹³ Кордюм Е.Л. Цитозембриология семейства зонтичных. Под редакцией В.Л. Щитковской. Издательство «Наукова думка», СССР, Киев, 1966.

¹⁴ Остроумова Т.А. и др. Анализ карпологических признаков семейства Umbelliferae флоры России // Систематические и флористические исследования Северной Евразии. Том 2. – 2019. – С. 168.

**Таблица 1 – Хроматографические условия определения компонентного состава
 летучих органических соединений методом ГХ-МС**

Хроматограф	Газовый хроматограф «МАЭСТРО 7820»
Колонка	Капиллярная кварцевая HP-5, 30 м×0,25 мм×0,25 мкм (неподвижная фаза: 5%-дифенил-95%-диметилсилоксан)
Детектор	Масс-спектрометр модели Agilent 5975
Способ введения пробы	Автоинжектор
Газ-носитель	Гелий
Скорость потока	1 мл/мин
Программирование температуры термостата колонок	Изотерма 40°C в течение 5 мин, нагрев до 80°C со скоростью 3°C/мин, нагрев до 180°C со скоростью 4°C/мин, нагрев до 280°C со скоростью 8°C/мин, изотерма 280°C в течение 15 мин; ввод пробы без деления потока
Температура испарителя	270°C
Температура источника ионов	150°C
Температура квадруполя	230°C
Температура переходной камеры	280°C
Объем вводимой жидкой пробы	1 мкл

**Таблица 2 – Компонентный состав летучих органических соединений
 гексановой и хлороформной фракций водно-спиртового извлечения из плодов моркови дикой**

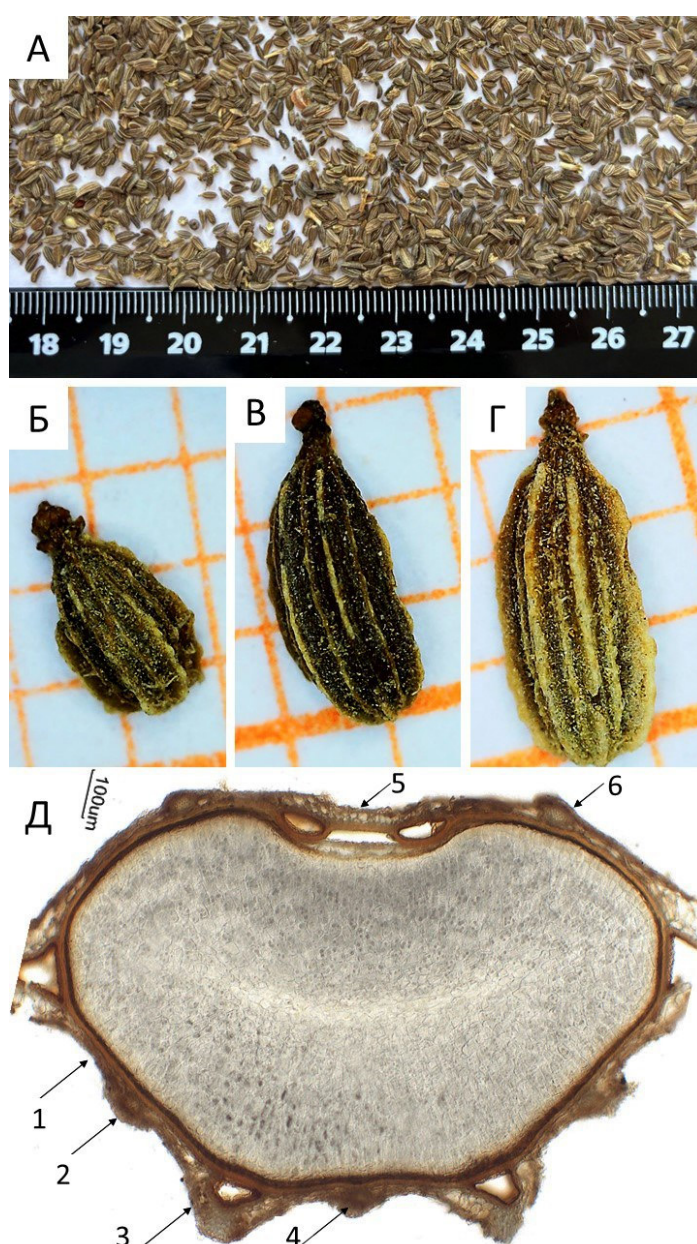
Время удерживания, M±SD, мин	Компонент	Обнаружено во фракции от общей площади всех компонентов, M±SD, %	
		Гексановой	Хлороформной
11,725±0,012	2-Туйен	0,09±0,03	0,07±0,02
12,106±0,042	α-Пинен	16,62±2,49	3,66±0,55
12,939±0,013	Камфен	1,22±0,18	0,37±0,11
14,238±0,012	Сабинен	4,98±0,75	2,03±0,30
14,426±0,006	β-Пинен	1,34±0,20	0,52±0,16
15,189±0,01	β-Мирцен	2,51±0,38	1,15±0,17
17,108±0,009	о-Цимен	2,15±0,32	2,02±0,30
17,254±0,007	D-Лимонен	1,66±0,25	0,75±0,22
17,342±0,016	β-Фелландрен	0,13±0,04	0,00±0,00
17,663±0,022	транс-β-Оцимен	0,09±0,03	0,00±0,00
18,66±0,29	γ-Терпинен	0,24±0,07	0,33±0,10
19,338±0,342	цис-Сабинена гидрат	0,03±0,01	0,24±0,07
20,76±0,121	н/и	0,02±0,01	0,19±0,06
20,98±0,013	Линалоол	0,15±0,04	0,92±0,28
22,003±0,03	Ментон-2-ен-1-ол	0,06±0,02	0,03±0,01
22,201±0,01	Нео-алло-оцимен	0,09±0,03	0,06±0,02
22,308±0,014	α-Камфоленаль	0,14±0,04	0,48±0,14
22,846±0,014	Пинокарвеол	0,22±0,06	1,00±0,30
23,109±0,015	цис-Вербенол	0,54±0,16	3,72±0,56
23,726±0,186	Пинокарвон	0,09±0,03	0,42±0,13
23,786±0,023	Сабина кетон	0,03±0,01	0,00±0,00
24,244±0,008	Вербенила этиловый эфир	0,06±0,02	0,00±0,00
24,571±0,014	4-Терпинол	0,03±0,01	0,31±0,09
24,806±0,015	α-Туйенал	0,02±0,00	0,00±0,00
25,015±0,012	р-Цимен-8-ол	0,08±0,02	0,43±0,13
25,251±0,014	Мирценол	0,11±0,03	0,61±0,18
25,309±0,012	Мирценаль	0,08±0,02	0,56±0,17
25,819±0,014	Вербенон	0,32±0,10	1,44±0,22
26,239±0,013	Карвеол	0,09±0,03	0,58±0,18
26,577±0,014	Мирценила ацетат	0,04±0,01	0,12±0,04
27,289±0,014	Карвон	0,07±0,02	0,29±0,09
28,529±0,011	Борнеола ацетат	0,66±0,20	1,02±0,15
30,766±0,014	α-Терпинила ацетат	0,06±0,02	0,22±0,07
31,15±0,023	Нерола ацетат	0,00±0,00	0,00±0,00
31,373±0,024	транс-Миртанол	0,03±0,01	0,09±0,03

Время удерживания, M±SD, мин	Компонент	Обнаружено во фракции от общей площади всех компонентов, M±SD, %	
		Гексановой	Хлороформной
31,715±0,012	β-Гурджунен	2,30±0,34	0,15±0,05
31,82±0,02	Геранила ацетат	0,33±0,10	0,24±0,07
31,997±0,044	н/и	0,14±0,04	0,00±0,00
32,128±0,019	бета-Элемен	0,09±0,03	0,00±0,00
32,489±0,01	α-Зингиберен	0,10±0,03	0,08±0,02
32,894±0,009	α-Бергамотен	1,26±0,19	0,16±0,05
33,07±0,013	Сантелен	0,44±0,13	0,05±0,02
33,17±0,021	Кариофиллен	2,88±0,43	0,28±0,08
33,366±0,013	Эликсен	0,06±0,02	0,00±0,00
33,524±0,016	α-Фарнезен	1,94±0,29	0,28±0,08
33,897±0,03	Изокариофиллен	0,21±0,06	0,49±0,15
33,996±0,023	Эпи-β-Сантелен	0,10±0,03	0,06±0,02
34,182±0,02	(E)-β-Фарнезен	1,63±0,24	0,10±0,03
34,249±0,021	β-Сесквифелландрен	2,66±0,40	0,24±0,07
34,395±0,023	цис-β-Фарнезен	2,25±0,34	0,31±0,09
34,505±0,013	γ-Мууролен	0,13±0,04	0,03±0,01
34,992±0,043	β-Кубебен	0,83±0,25	0,65±0,20
35,204±0,021	н/и	0,69±0,21	0,04±0,01
35,467±0,009	β-Селинен	0,18±0,06	0,00±0,00
35,676±0,003	α-Селинен	0,12±0,04	0,11±0,03
35,851±0,011	Чамигрен	0,47±0,14	0,06±0,02
35,965±0,014	β-Бисаболен	1,75±0,26	0,54±0,16
36,187±0,038	Сесквицинеол	0,07±0,02	0,09±0,03
36,482±0,006	н/и	0,59±0,18	0,00±0,00
36,993±0,082	Гумулен	0,14±0,04	0,14±0,04
38,421±0,018	Кариофиллена оксид	1,54±0,23	2,65±0,40
39,137±0,116	Каротол	25,9±3,9	30,10±4,52
39,384±0,059	Гумулена оксид II	0,32±0,09	0,13±0,04
39,708±0,009	Цедренол	0,28±0,08	0,34±0,10
40,233±0,008	Даукол	1,02±0,15	3,27±0,49
40,568±0,01	β-Эудесмол	0,10±0,03	0,54±0,16
41,083±0,009	н/и	0,38±0,11	1,02±0,15
41,127±0,001	Элемол	0,30±0,09	0,00±0,00
41,811±0,008	Эудесм-7(11)-ен-4-ол	0,20±0,06	0,51±0,15
47,683±0,006	н/и	1,04±0,16	1,13±0,17
47,863±0,006	Гексадекановой кислоты этиловый эфир	0,78±0,23	3,61±0,54
47,923±0,006	н/и	0,42±0,13	0,74±0,22
48,256±0,006	н/и	0,78±0,23	1,28±0,19
50,326±0,006	Этилолеат	3,37±0,51	9,47±1,42
50,628±0,033	Стеариновой кислоты этиловый эфир	0,38±0,11	0,58±0,17
51,313±0,007	н/и	2,54±0,38	5,06±0,76
52,336±0,012	Бицикло[4.4.0]дец-5-ен, 1,5-диметил-3- гидрокси-8-(1-метил-2-гидроксиэтил-1)	5,19±0,78	11,84±1,78
По классам компонентов (средние значения):			
Монотерпены:		29,0	8,94
Монотерпеноиды:		3,17	12,2
Сесквитерпены:		19,6	3,74
Сесквитерпеноиды:		29,7	37,6
Ароматические компоненты:		2,23	2,45
Жирные кислоты:		4,53	13,7
Прочее:		5,19	11,8

Примечание: «н/и» — не идентифицировано.

Таблица 3 – Результаты товароведческих испытаний моркови дикой плодов

Показатель	Метод анализа	Результаты испытаний	
		цельное ЛРС	измельченное ЛРС
Потеря в массе при высушивании, %	Гравиметрический	5,80	5,80
Содержание эфирного масла (навеска сырья 30 г, объем воды 500 мл, время перегонки — 4 ч), %	Гидродистилляция	0,17	0,88
Экстрактивные вещества, извлекаемые спиртом этиловым 70%, %	Гравиметрический	6,60	15,20
Зола общая, %	Гравиметрический	6,90	7,20
Зола, нерастворимая в 10% хлористоводородной кислоте, %	Гравиметрический	3,20	3,30
Сульфатная зола, %	Гравиметрический	9,80	9,20
Тяжелые металлы, %	Визуальная колориметрия	менее 0,01	менее 0,01

**Рисунок 1 – Внешний вид и морфологические особенности плодов моркови дикой.**

Примечание: А — внешний вид сырья (промышленный образец); Б — мерикарпий до 2 мм; В — мерикарпий до 3 мм; Г — мерикарпий более 3 мм; Д — поперечное сечение мерикарпия (×100). 1 — бороздчатая жилка; 2 — латеральная первичная жилка; 3 — дорсальная вторичная жилка; 4 — средняя первичная жилка; 5 — комисульная (соединительная) жилка; 6 — маргинальная первичная жилка.

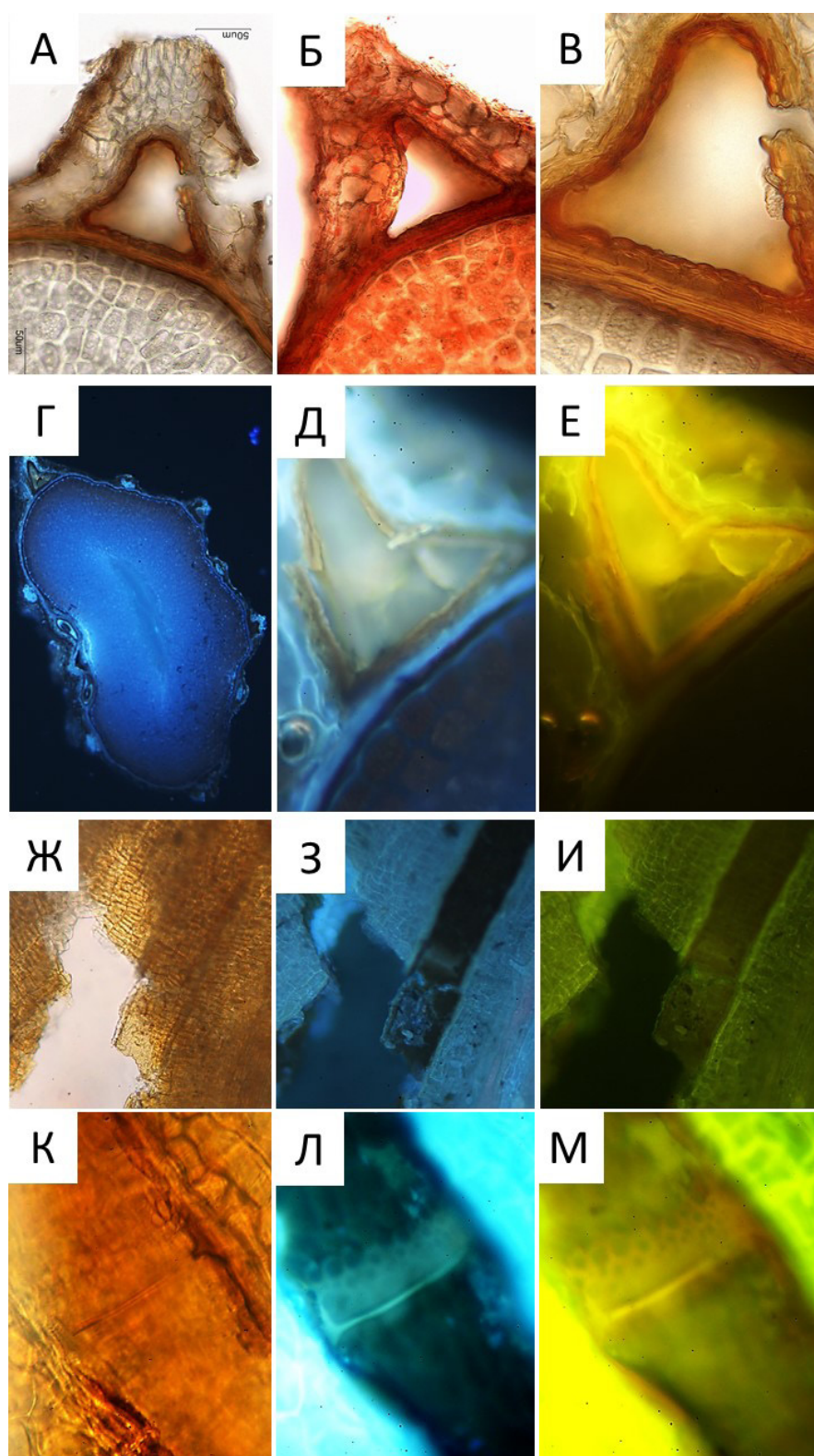


Рисунок 2 – Особенности гистологии рёбер перикарпия в поперечном срезе и давленном препарате.

Примечание: А — мезокарпий из пустотелых клеток в ребре перикарпия (×400); Б — стенки экзо- и мезокарпия ребра после обработки 1% раствором Судана III (×400); В — схизогенное вместилище в ребре перикарпия (×1000); Г — люминесценция краевых рёбер перикарпия и тканей зародыша в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); Д — люминесценция краевого ребра перикарпия в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); Е — люминесценция смолянистого секрета вместилища краевого ребра перикарпия в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400); Ж — схизогенные вместилища на давленном препарате (×400); З — люминесценция смоляных ходов в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); И — люминесценция смоляных ходов в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400); К — перегородка смоляного хода при дневном свете (×400); Л — люминесценция перегородки смоляного хода в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); М — люминесценция перегородки смоляного хода в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400).

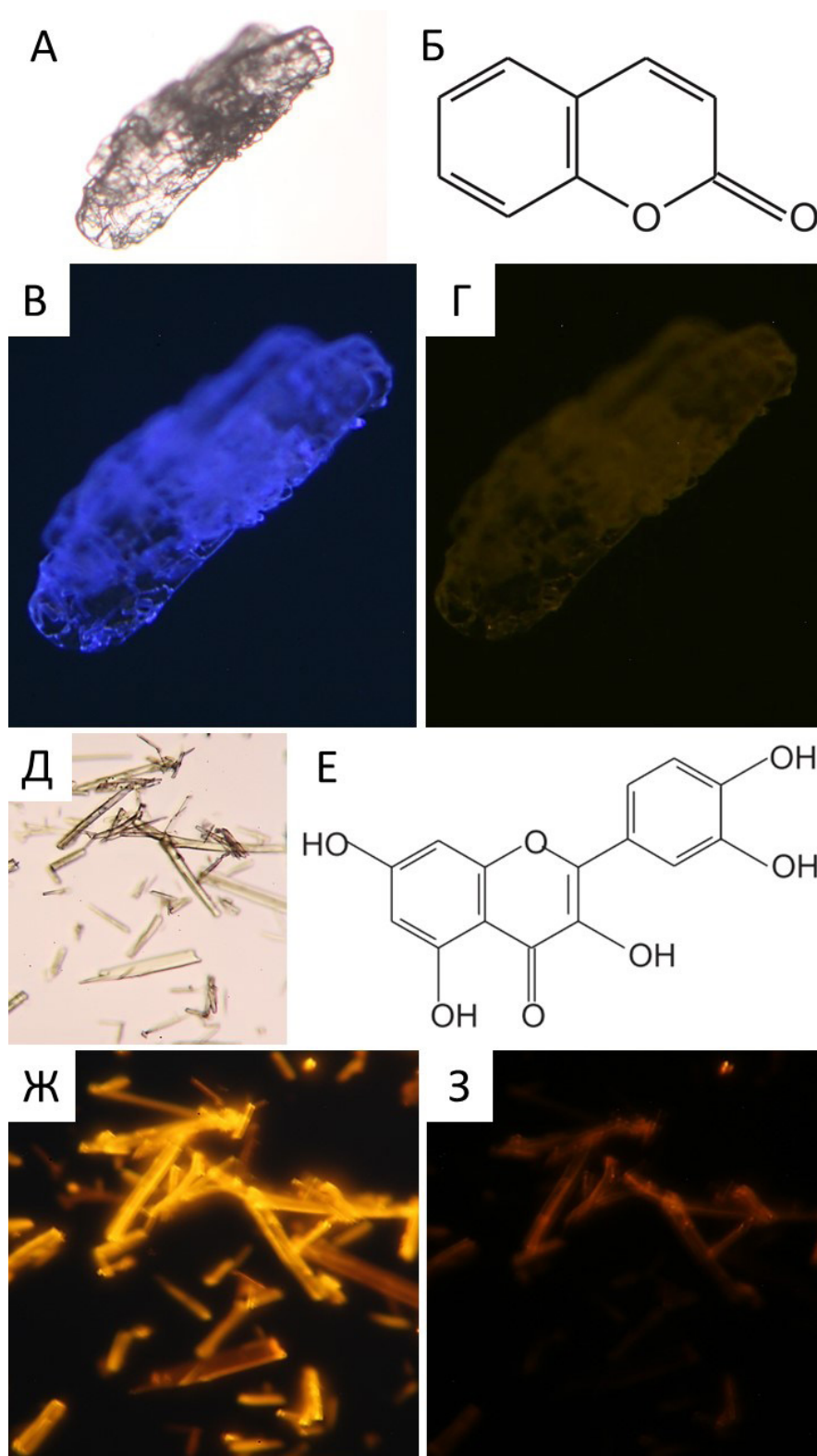


Рисунок 3 – Поперечный срез плода моркови дикой.

Примечание: А — кристаллы кумарина при дневном свете (×400); Б — структурная формула кумарина; В — люминесценция кумарина в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); Г — люминесценция кумарина в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400); Д — кристаллы кверцетина при дневном свете (×400); Е — структурная формула кверцетина; Ж — люминесценция кверцетина в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); З — люминесценция кверцетина в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400).

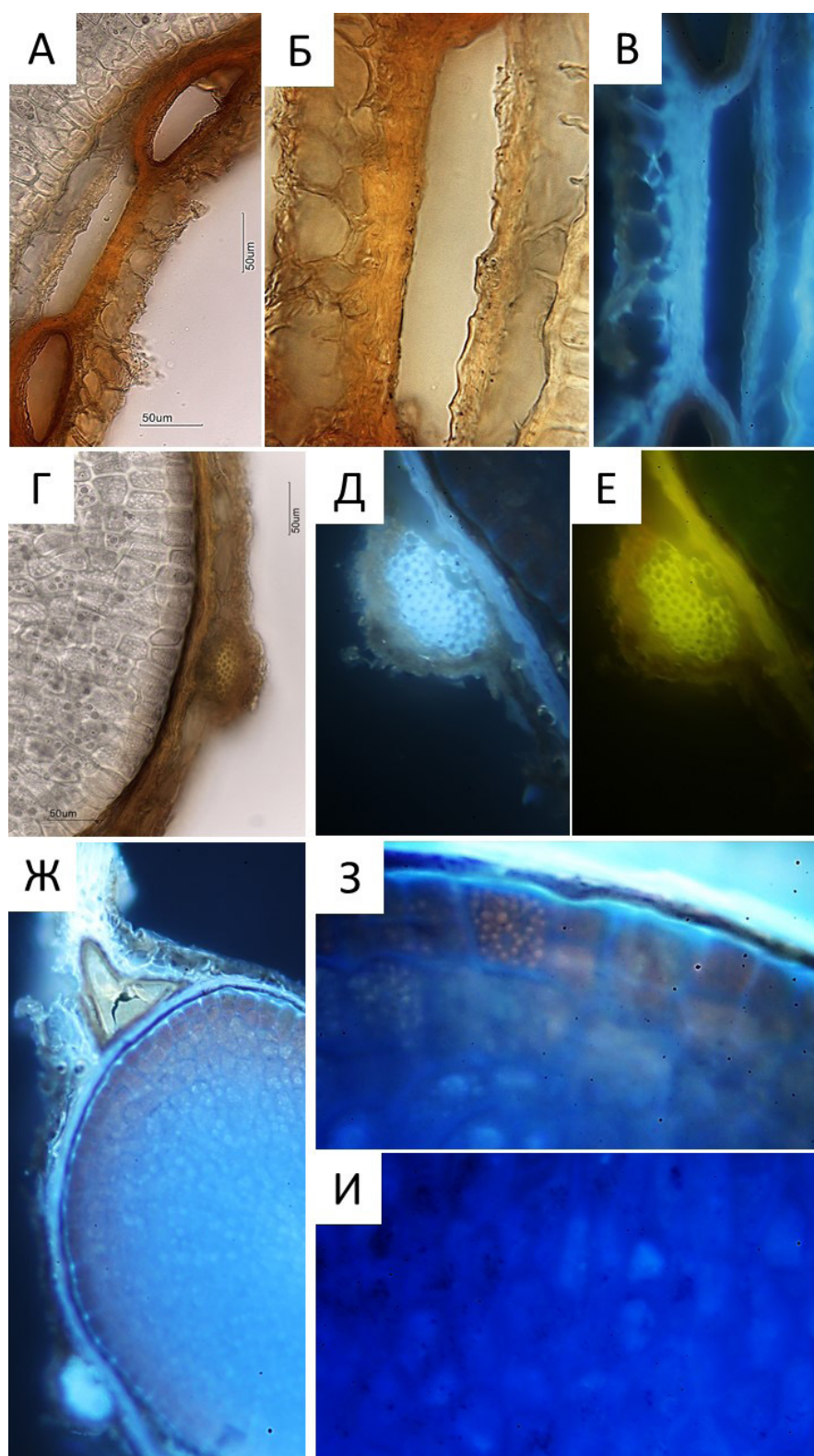


Рисунок 4 – Вторичные ребра перикарпия и гистология тыльной стороны мерикарпия на поперечном срезе.

Примечание: А — схизогенные вместилища тыльной стороны мерикарпия (×400); Б — лигнифицированные стенки обработаны 10% раствором сернокислого анилина (×1000); В — люминесценция тканей в месте соединительной жилки — карпофора в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400); Г — лубяные волокна латеральной первичной жилки (×400); Д — люминесценция тканей реберной части в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); Е — люминесценция тканей реберной части в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400); Ж — люминесценция протопластов в клетках зародыша в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×100); З — красная люминесценция пластиид в протопластах к периферии эндосперма в УФ-свете при $\lambda=330-400$ нм (×400); И — отсутствие люминесценции друз в УФ-свете при $\lambda=420-550$ нм (×400).

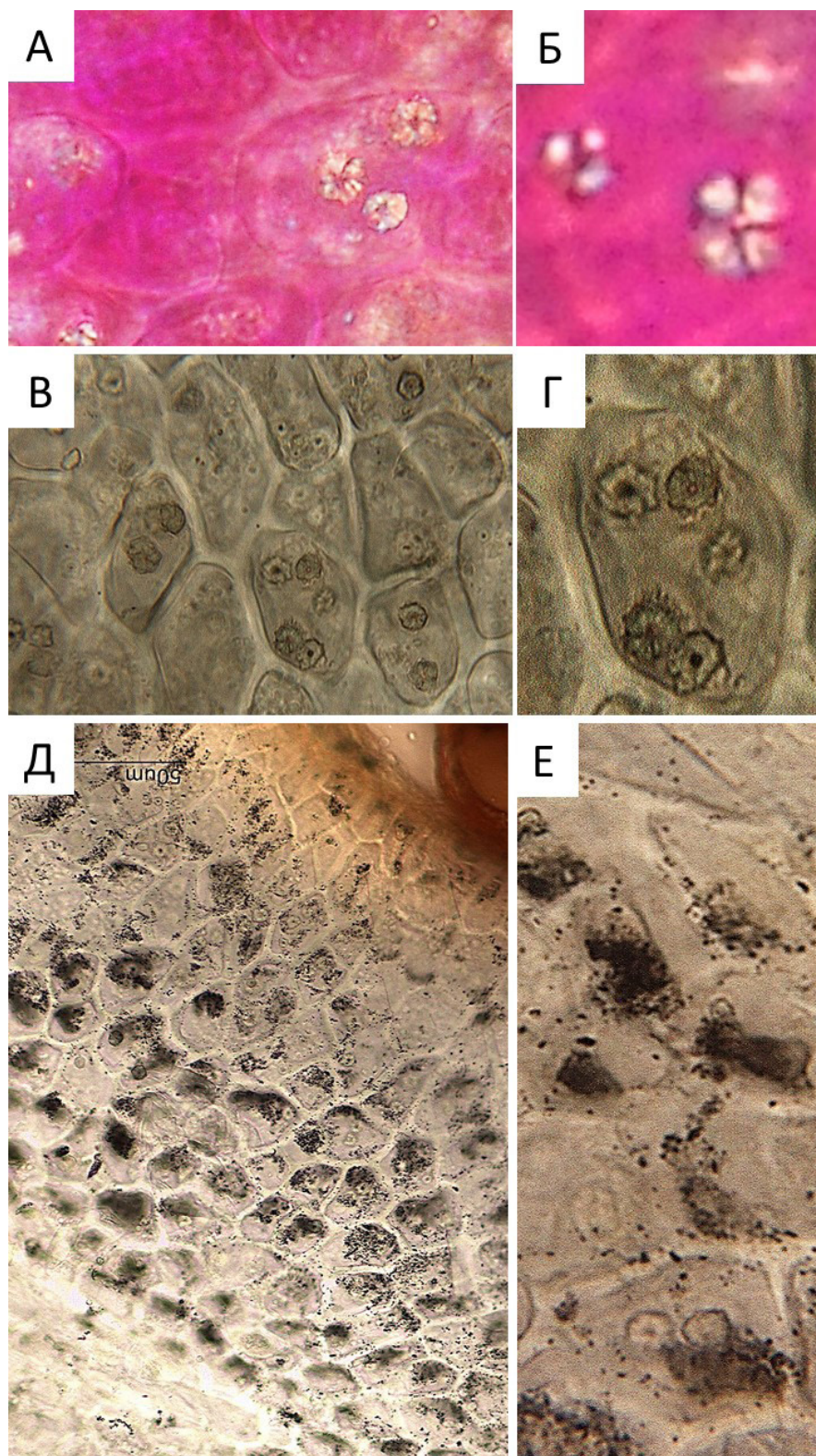


Рисунок 5 – Кристаллические включения тканей зародыша.

Примечание: А — мелкие друзы в клетках эндосперма семени при поляризационной микроскопии (×1000); Б — четырехлучевая структура друз (×1000); В — вид друз с применением тёмнопольного конденсора (×1000); Г — структура отдельных друз (×1000); Д — крахмальные включения в клетках зародыша после обработки спиртовым раствором Люголя (×400), Е — отдельные клетки паренхимы зародыша с крахмальными включениями (×400).

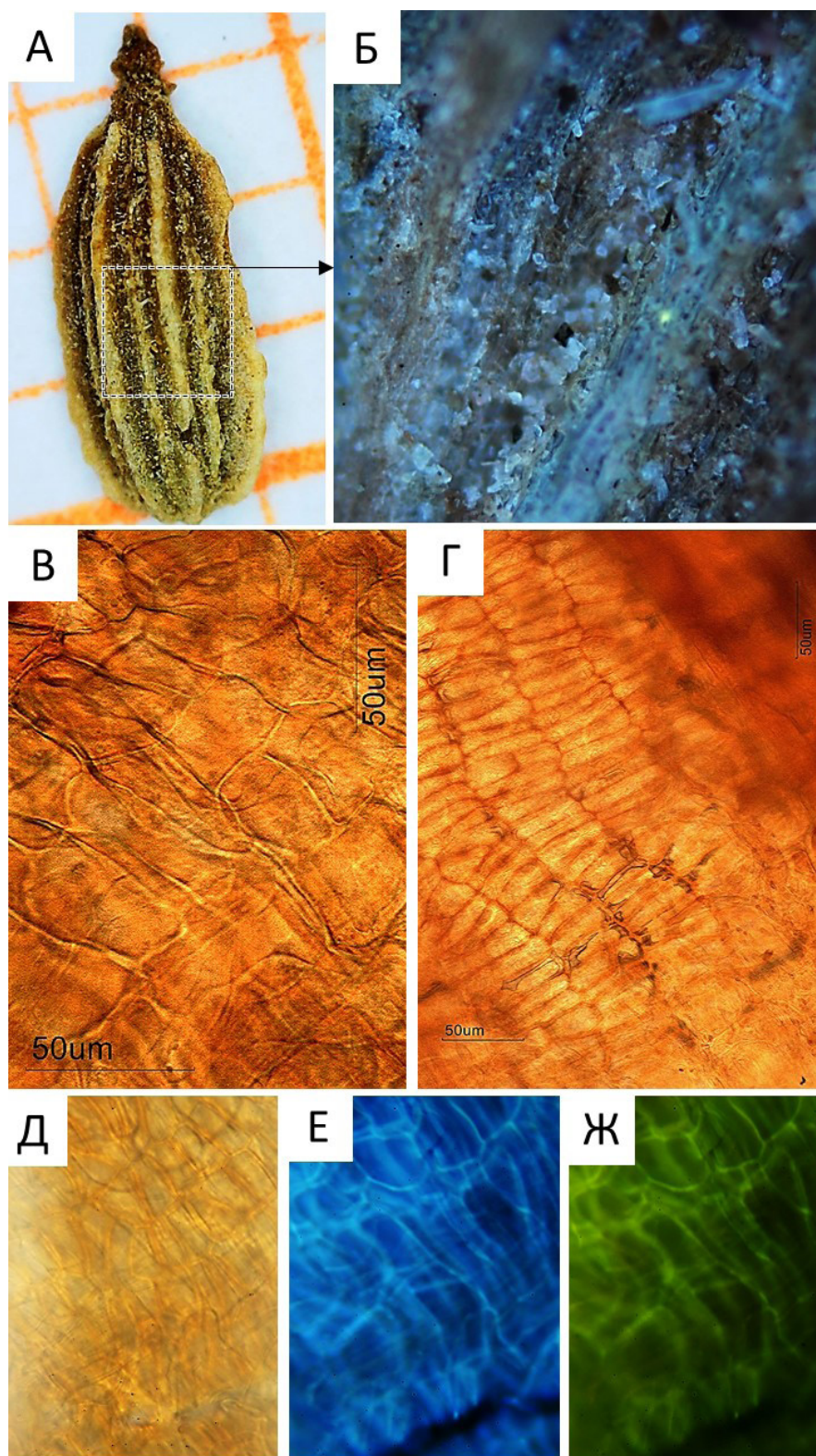


Рисунок 6 – Экзокарпий плодов с поверхности.

Примечание: А — отсутствие опушения экзокарпия (x20); Б — чередование люминесценции экзо- и мезокарпия и схизогенных вместилищ в УФ-свете при $\lambda=330-400\text{nm}$ (x400); В — клетки экзокарпия (x400); Г — клетки «паркетного эндокарпия» (x400); Д — поверхность клеток экзокарпия в видимой области спектра (x400); Е — люминесценция клеток экзокарпия в УФ-свете при $\lambda=330-400\text{nm}$ (x400); Ж — люминесценция клеток экзокарпия в УФ-свете при $\lambda=420-550\text{nm}$ (x400).

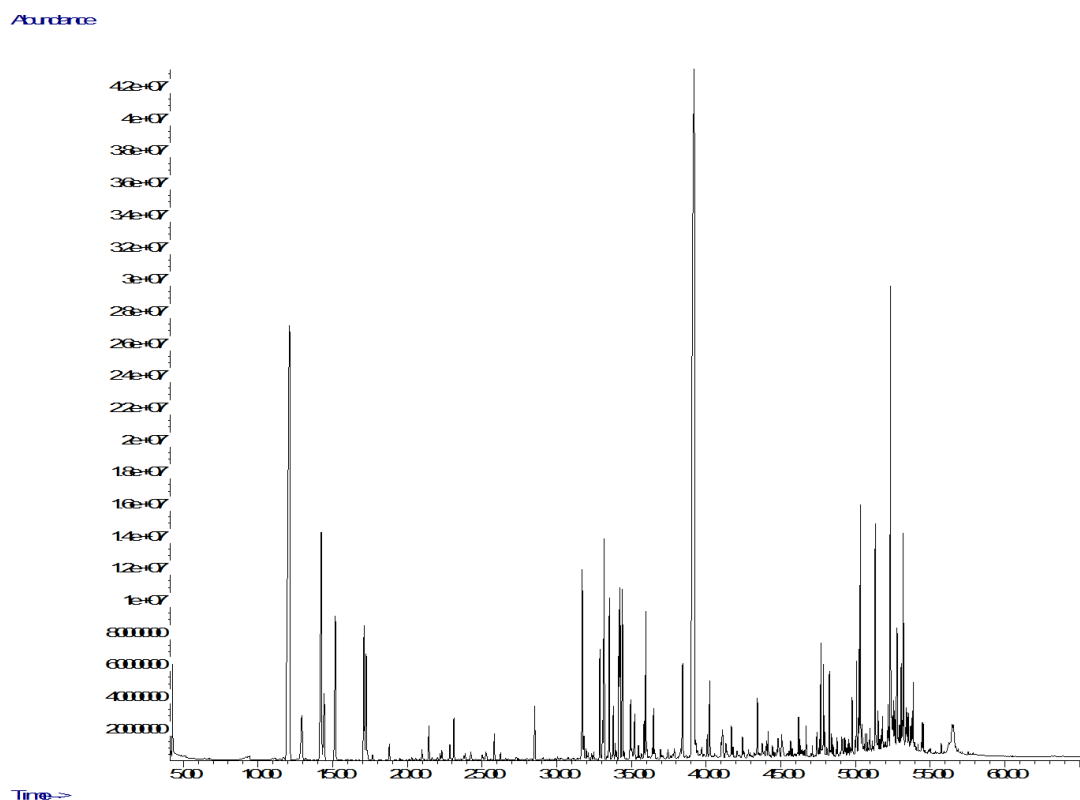


Рисунок 7 – ГХ/МС-хроматограмма гексановой фракции водно-спиртового извлечения из плодов моркови дикой.

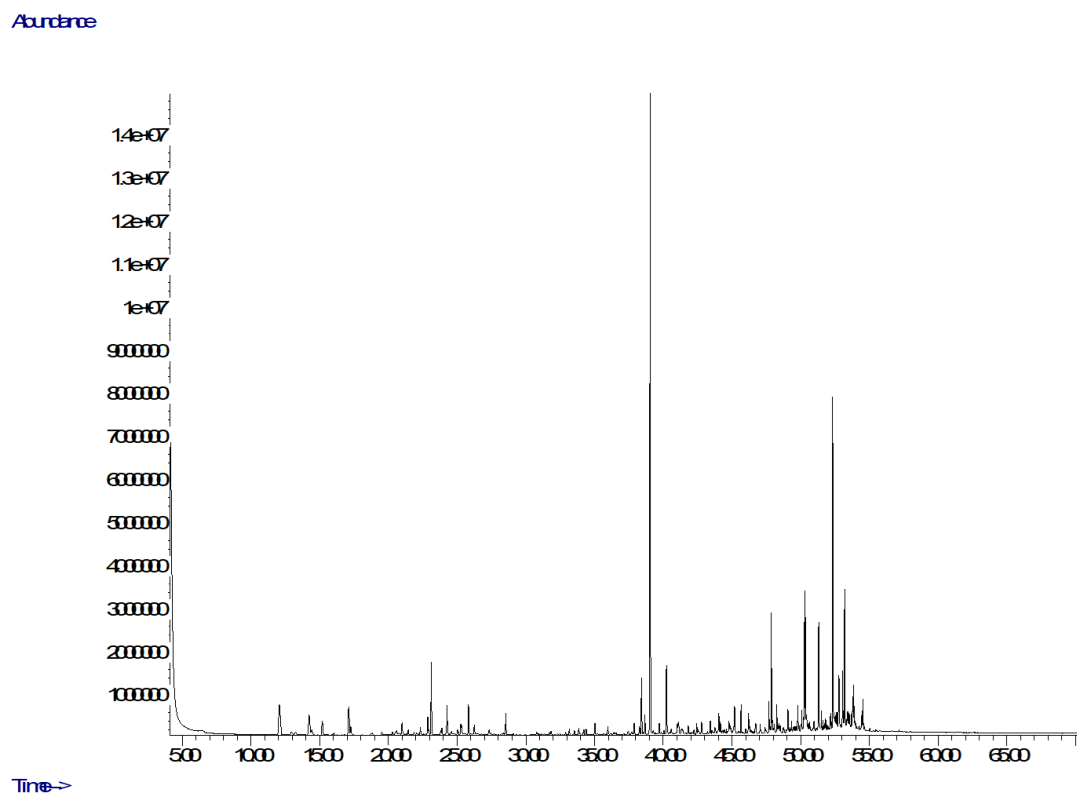


Рисунок 8 – ГХ/МС-хроматограмма хлороформной фракции водно-спиртового извлечения из плодов моркови дикой.

При облучении тканей семени УФ-светом в диапазоне 330–400 нм друзы не люминесцируют. При этом аморфное тело протопласта светится голубовато-синим цветом. Нами отмечено, что к периферии эндосперма в протопластах структурно видны округлые элементы, имеющие красную люминесценцию, связанную, вероятно, с наличием каротиноидов и хлорофилла (Рис. 4, Ж–И).

При классической световой микроскопии слабо видны друзы (Рис. 5, В–Г). Для их детального рассмотрения применяли поляризационную микроскопию с тёмнопольным конденсором и λ-поляризационным светофильтром. При этом в тканях семени отчетливо видна совокупность друз почти в каждой клетке. Друзы мелкие округлые до 10 мкм в диаметре. У округлых друз наблюдается особая звёздчатая форма, имеющая четыре симметричных выраженных луча. В центре друзы имеется визуально сформированное разделение на четыре части (Рис. 5, А–Б). Специфическое строение друз имеет диагностический характер и может быть использовано в процессе таксации и подтверждения подлинности сырья «Моркови дикой плоды».

При обработке поперечных срезов мерикарпиев моркови дикой спиртовым раствором Люголя отмечается проявление мелких включений округлой формы от тёмно-синей до почти черной окраски, характерной для крахмала (Рис. 5, Д–Е). Однако размер включений и неспецифическое строение не позволяет использовать данную особенность в качестве диагностического признака плодов моркови дикой.

При рассмотрении с поверхности с помощью лупы ×5 и ×10 видно, что плод моркови не опушен. Наблюдение поверхности сухого плода при облучении УФ-светом в диапазоне 330–400 нм показывает чередование голубой люминесценции экзо- и мезокарпия с коричневой люминесценцией схизогенных вместилищ (Рис. 6, А–Б).

При большом (×400) увеличении видно, что клетки экзокарпия, покрывающие плод, паренхимные тонкостенные и имеют угловатую, почти прямоугольную форму без межклетников. Протопласты не диагностируются.

При фокусировке вглубь тканей, а также при рассмотрении давленных препаратов можно рассмотреть структуру эндокарпия. Эндокарпий представлен вытянутыми толстостенными клетками, плотно сомкнутыми друг к другу длинной стороной и расположенными рядами. Характерный рисунок, как правило, у плодов называют «паркетным эндокарпием». Особенности эндокарпия играют важную диагностическую роль при определении вида. В видимой области спектра клетки поверхности экзокарпия слабо окрашены в желтый или светло-оранжевый цвет. Люминесценция с поверхности экзокарпия аналогична ранее описанной на поперечном срезе (Рис. 6, В–Ж).

Хромато-масс-спектрометрическое исследование

Проведённое хромато-масс-спектрометрическое исследование плодов моркови дикой позволило определить профиль летучих органических соединений, компонентный состав которых представлен в таблице 2. Хроматограммы представлены на рисунках 7 и 8.

Из данных таблицы видно, что преобладающим компонентом в обеих фракциях является каротол, на долю которого в среднем приходилось 25,9% от общей площади летучих органических соединений в гексановой и 30,1% — в хлороформной. Отмечены различия в соотношении компонентов. В гексановой фракции преобладающими компонентами являются монотерпены (α-пинен, сабинен, β-мирцен и др.) и сесквитерпены (кариофиллен, β-сесквифелландрен, β-гурджунен и др.), в хлороформной преобладают кислородсодержащие классы компонентов эфирных масел (спирты, кетоны, эфиры монотерпенов и сесквитерпенов).

Товароведческие показатели

Определение числовых товароведческих показателей плодов моркови дикой проводили фармакопейными методами, рекомендованными для ЛРС. Результаты испытаний, представленные в таблице 3, позволяют установить критерии доброкачественности сырья.

Приведенные числовые показатели позволили установить различия в показателях содержания эфирного масла и экстрактивных веществ в цельном и измельченном сырье, что послужит обоснованием для выбора подходов к стандартизации и разработке проекта нормативной документации «Моркови дикой плоды».

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфолого-анатомическое исследование плодов моркови дикой подтвердило литературные данные о строении вислоплодников [9]. Основными диагностическими признаками являются форма и размер мерикарпиев, число продольных рёбер, их цвет и выраженность. Нами впервые описаны кристаллические включения в клетках паренхимы зародыша, представленные друзами особой звёздчатой формы, имеющей четыре выраженных симметричных луча. В центре друзы имеется визуально сформированное разделение на четыре части. Специфическое строение друз имеет диагностический характер и может быть использовано в процессе таксации и подтверждения подлинности сырья «Моркови дикой плоды». Впервые проведены исследования люминесценции тканей плодов моркови дикой. Доказана специфичность люминесценции

секреторных каналов, семенной кожуры, паренхимы зародыша и спрогнозирована связь люминесценции с химическим составом протопластов, а также выделением секреторных тканей. Полученные данные позволяют разработать разделы «Идентификация. Внешние признаки» и «Идентификация. Микроскопические признаки» в проект ФС «Моркови дикой плоды».

Согласно результатам наших исследований преобладающими компонентами являются каротол, α -пинен, даукол, сабинен, β -сесквифелландрен. Результаты газохроматографического анализа в целом соответствуют известным данным научной литературы о компонентном составе эфирных масел исследуемых плодов. Компоненты, присутствующие в *D. carota* L., включают кверцетин, пирролидин, дауцин, даукостерин, тиглиновую кислоту и эфирные масла, основными компонентами которых являются каротол, даукол, копаеол, геренол, лимоненовая кислота, пиненовая кислота и цинеоловая кислота, при этом для первых трех соединений соответствующее процентное содержание составляет 30,55, 12,60 и 0,62% [21].

Chizzola R. в плодах образцов, произрастающих в Вене, обнаружил, что преобладающими компонентами являются α -пинен (от 23,5 до 30,4%), сабинен (от 21,5 до 46,6%), геранилацетат (от 3,9 до 28,1%), β -пинен (3–13,1%), α -туйен (1–8,8%), γ -терпинен (0,3–4,1%), мирцен (3,4–3,9%), каротол (1,2%) [22]. Основными компонентами образцов эфирного масла моркови дикой из Марокко, были α -пинен (22,2–23,5%), β -азарон (15,1–16,7%), сабинен (1,2–12,4%), β -бисаболен (4,0%) [23, 24];

В плодах *Daucus carota* ssp. *carota*, произрастающей в Узбекистане, преобладали каротол (69,8%), дауцен (9%), транс- α -бергамотен (4,7%), транс- β -фарнезен (3,7%), в Португалии — геранилацетат (28,7–65%), α -пинен (13–27,1%), 11 α H-химачал-4-ен-1- β -ол (0,5–9,4%), лимонен (1,2–9%), β -пинен (2,3–4,5%). В плодах других подвидов *Daucus carota* L. обнаруживали такие компоненты, как геранилацетат (ssp. *major*, *gummifer*, *maximus*), α -пинен (ssp. *major*, *halophilus*, *gummifer*, *maximus*), α -азарон (ssp. *maximus*), каротол (ssp. *gummifer*) [25].

Разнообразие основных компонентов и их относительного содержания может быть обусловлено особенностями получения эфирных масел, а также временем и местом заготовки, влиянием климатических условий, химического состава почвы и другими факторами. Отличия в компонентном составе могут приводить к изменению фармакологической активности сырья, заготовленного в разное время и в разных географических регионах. Тем не менее, можно выделить компоненты, которые обнаруживались в

большинстве образцов: α -пинен, сабинен, каротол, которые могут выступать маркерами ЛРС, что позволяет разрабатывать разделы «Идентификация. Определение основных групп биологически активных веществ» и «Испытания. Количественное определение» в проекте ФС.

Установленные характеристики числовых товароведческих показателей (потеря в массе при высушивании, содержание эфирного масла, содержание экстрактивных веществ, зола общая, зола, нерастворимая в 10% хлористоводородной кислоте, сульфатная зола, содержание тяжелых металлов) свидетельствуют о качестве ЛРС и позволяют разработать раздел «Испытания».

Ограничения исследования

Для разработки проекта ФС «Моркови дикой плоды» и уточнения требований к качеству сырья необходимо определить числовые товароведческие показатели и оценить компонентный состав биологически активных веществ у образцов, заготовленных в различных географических регионах и климатических зонах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфолого-анатомический анализ, выполненный с применением современных подходов к микроскопическому анализу, позволил установить особенности плодов моркови дикой: овальная форма плода, зауженная к верхушке, коричневого цвета с семью жилками; схизогенные вместилища угловатой формы с перегородками нечеточного строения; паренхима эндосперма из изодиаметрических, овальных клеток; эндокарпий паркетного типа из вытянутых, толстостенных, плотно сомкнутых клеток; звёздчатые друзы в тканях зародыша с четырьмя симметричными лучами. Люминесценция в диапазоне возбуждения 330–400 нм мезокарпия — ярко-голубая; клеток эпителия — светло-желтая; смолянистого секрета — голубая.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование гексановой и хлороформной фракций извлечения из плодов моркови определило профиль летучих соединений. Установлено, что преобладающим компонентом в обеих фракциях является сесквитерпеновый спирт каротол (25,9 и 30,1%, соответственно), являющийся маркерным соединением в составе исследуемого ЛРС.

Выявленные микроскопические признаки, основное биологически активное вещество и числовые товароведческие показатели имеют практическое значение для включения в проект фармакопейной статьи «Моркови дикой плоды».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование было выполнено в рамках научно-исследовательского проекта на базе федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет» по теме: «Разработка и обоснование состава, технология и стандартизация фитопрепаратов и биологически активных добавок ангиопротективного, противовоспалительного, противомикробного и диуретического действия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Артемьева — проведение исследования, написание и редактирование черновика статьи; Г.М. Дандаш — проведение исследования, подготовка сырья и материалов, написание и редактирование черновика статьи; И.Н. Зилфикаров — разработка концепции, научное руководство, написание и редактирование черновика статьи; Д.И. Шишкалов — проведение испытаний, коррективировка фотоматериалов, написание и редактирование черновика статьи; В.М. Рыжов — проведение исследования анатомии и морфологии, подготовка и коррективировка фотоматериала, написание и редактирование текста, Т.К. Рязанова — проведение исследования химического состава, переработка первичных данных, написание и редактирование текста, И.И. Бочкарева — проведение испытаний, написание и редактирование текста, З.А. Гусейнова — проведение испытаний, написание и редактирование текста, А.К. Арутюнов — проведение испытаний, написание и редактирование текста. 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. Утяганова Е.В., Юртаева Е.А., Сигарева С.С., Сергеева Е.О., Степаненко И.С., Луценко А.В. Антимикробная активность спиртовых экстрактов из плодов моркови дикой и моркови посевной в отношении клинических штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий // Вестник Пермского университета. — 2025. — № 1. — С. 49–58. DOI: 10.17072/1994-9952-2025-1-49-58
2. Soković M., Stojković D., Glamčlija J., Ćirić A., Ristić M., Grubišić D. Susceptibility of pathogenic bacteria and fungi to essential oils of wild *Daucus carota* // Pharmaceutical Biology. — 2009. — Vol. 47. — P. 38–43. DOI: 10.1080/13880200802400535
3. Valente J., Zuzarte M., Resende R., Gonçalves M., Cavaleiro C., Pereira C., Cruz M., Salgueiro L. *Daucus carota* subsp. *gummifer* essential oil as a natural source of antifungal and anti-inflammatory drugs // Industrial crops and products. — 2015. — Vol 65. — P. 361–366. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.11.014
4. Wehbe K., Mroueh M., Daher C.F. The potential role of *Daucus carota* aqueous and methanolic extracts on inflammation and gastric ulcers in rats // Journal of Complementary and Integrative Medicine. — 2009. — Vol. 6, No. 1. DOI: 10.2202/1553-3840.1159
5. Утяганова Е.В., Юртаева Е.А., Сигарева С.С. Сравнительная оценка антифунгальной активности спиртовых экстрактов плодов моркови посевной и дикой (*Daucus carota*) против *Candida spp.* // Естественные и технические науки. — 2025. — Т. 3, № 202. — С. 74–82. DOI: 10.17072/1994-9952-2025-1-49-58
6. Сигарева С.С. Сравнительное изучение влияния извлечений из плодов моркови дикой и моркови посевной на функциональное состояние почек // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 6–3. — С. 661–664. EDN: PZQFPN
7. Сигарева С.С., Василенко Ю.К., Сергеева Е.О. Сравнительное изучение мочегонной и желчегонной активности порошков и извлечений из плодов моркови дикой и моркови посевной // Современная наука и инновации. — 2016. — № 4(16). — С. 175–180. EDN: YMFWGF
8. Гритчина С.С., Василенко Ю.К. Сравнительное изучение желчегонной активности извлечений из плодов моркови дикой и посевной // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Выпуск 67. Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2012. — С. 319–321. EDN: YQROSF
9. Kadluczka D., Grzebelus E. Comparative fruit morphology and anatomy of wild relatives of Carrot (*Daucus, Apiaceae*) // Agriculture. — 2022. — Vol. 12. — P. 2104. DOI: 10.3390/agriculture12122104
10. Орловская Т.В. Морфолого-анатомическое изучение плодов моркови дикой // Разработка исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск. ГФА. Вып. 64. — Пятигорск. — 2009. — С. 89–91.
11. Патент Российской Федерации № 97111362/14 «Способ получения иммуномодулирующего препарата «Настойка эхинацеи пурпурной». Куркин В.А., Косарев В.В., Авдеева О.И., Авдеева Е.В., Мизина П.Г., Жестков А.В.; заявл. 02.07.1997; опубл. 20.08.1999. Бюл. № 23. — 11 с.
12. Asmah N., Suniarti D.F., Margono A., Masud Z.A., Bachtiar E.W. Identification of active compounds in ethyl acetate, chloroform, and n-hexane extracts from peels of *Citrus aurantifolia* from Maribaya, West Java, Indonesia // J Adv Pharm Technol Res. — 2020. — Vol. 11(3). — P. 107–112. DOI: 10.4103/japtr.JAPTR_177_19
13. Nabi M.H.B., Monir A., Suhel M., Sumon I., Wahidu Z.

- Essential Oils: Advances in Extraction Techniques, Chemical Composition, Bioactivities, and Emerging Applications // Food Chemistry Advances. – 2025. – P. 101048. DOI: 10.1016/j.focha.2025.101048
14. Bhadange Y.A., Carpenter J., Saharan V.K. A comprehensive review on advanced extraction techniques for retrieving bioactive components from natural sources // ACS Omega. – 2024. – Vol. 9, No. 29. – P. 31274–31297. DOI: 10.1021/acsomega.4c02718
 15. Pavlova L.V., Platonov I.A., Nikitchenko N.V., Novikova E.A. Evaluation of the efficiency of volatile organic compounds extraction from eucalyptus viminalis (*Eucalypti viminalis* Labill) using subcritical extractants // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2015. – Vol. 9, No. 8. – P. 1109–1115. DOI: 10.1134/S1990793115080084
 16. Куркин В.А., Сазонова О.В., Куркина А.В., Рязанова Т.К., Хусаинова А.И. Компонентный состав эфирного масла пажиты обыкновенной, произрастающей в Самарской области // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4(4). – С. 58–62. EDN: YKNIER
 17. Куркин В.А. Сравнительное исследование компонентного состава эфирного масла травы видов рода тысячелистник // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59, № 1. – С. 42–47. DOI: 10.30906/0023-1134-2025-59-01-42-47
 18. Шишкалов Д.И., Рязанова Т.К. Хромато-масс-спектрометрическое исследование профиля летучих органических соединений жидкого экстракта фитокомпозиции // Материалы Всероссийской научно-практической конференции аспирантов, докторантов и молодых ученых, Майкоп, 02 апреля 2025 года. Майкоп: Кучеренко В.О. – 2025. – С. 127–132. EDN: DDLPQB
 19. Abdoune M.A., Benbelaïd F., Khadir A., Bendahou M. Evaluation of antimicrobial activity of solvent extracts from different parts of *Daucus crinitus* Desf // J Appl Pharmaceut Sci. – 2013. – Vol. 3, No. 11. – P. 117–121. DOI: 10.7324/JAPS.2013.31121
 20. Bendiabdellah A., Dib M.E.A., Meliani N., Djabou N., Allali H., Tabti B. Preliminary phytochemical screening and antioxidant activities of solvent extracts from *Daucus crinitus* Desf., from Algeria // J Appl Pharmaceut Sci. – 2012. – Vol. 7, No. 2. – P. 92–95. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2710
 21. Prasad K., Haq W.R.U., Bansal V. Carrot secondary metabolites and their prospective health benefits // Plant Secondary Metabolites. – 2016. – No. 3. – P. 107–194. DOI: 10.1201/9781315207506-15
 22. Chizzola R. Composition of the essential oil from *Daucus carota* ssp. *carota* growing wild in Vienna // J Essent Oil Bear Plants. – 2003. – Vol. 6, No. 2. – P. 117–123. DOI: 10.1080/0972060X.2010.10643785
 23. Ihamdane R., Haida S., Oubih A., Zemat L. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of Moroccan *Daucus carota* essential oils // E3S Web of Conferences. – 2021. – Vol. 319. – P. 01070. DOI: 10.1051/e3sconf/202131901070
 24. Elhourri M., Mhamdi Z., Ghouati Y., Benkhniq O., Hikal W.M., Said-Al Ahl. H.A., Kačániová M., Ramadan M.F., Amechrouq A. Essential oil of *Daucus carota* (L.) ssp. *carota* (Apiaceae) flower: chemical composition, antimicrobial potential, and insecticidal activity on *Sitophilus oryzae* (L.) // Z Naturforsch C J Biosci. – 2025. – Vol. 80, No. 7–8. – P. 401–408. DOI: 10.1515/znc-2024-0246
 25. Ismail J., Shebaby W.N., Daher J., Boulos J.C., Taleb R., Daher C.F., Mroueh M. The Wild Carrot (*Daucus carota*): a phytochemical and pharmacological review // Plants. – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 93. DOI: 10.3390/plants13010093

АВТОРЫ

Артемяева Вера Владимировна — старший преподаватель кафедры медицинской и фармацевтической химии ФГБОУ ВО МГТУ (Майкоп). ORCID ID: 0000-0001-8467-2899. E-mail: denis7radnet.ru@mail.ru

Дандаш Гада Машхур — аспирант кафедры фармации, преподаватель кафедры морфологии ФГБОУ ВО МГТУ (Майкоп). ORCID ID: 0009-0003-5045-5652. E-mail: gdandache@gmail.com

Зилфикаров Ифрат Назимович — доктор фармацевтических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии, ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО МГТУ (Майкоп); главный научный сотрудник отдела химии и технологии природных соединений ФГБНУ ВИЛАР. ORCID ID: 0000-0002-8638-9963. E-mail: dagfarm@mail.ru

Шишкалов Денис Игоревич — аспирант кафедры фармации, преподаватель кафедры медицинской и фармацевтической химии ФГБОУ ВО МГТУ (Майкоп). ORCID ID: 0000-0001-9558-5336. E-mail: hitmanapp@mail.ru

Рыжов Виталий Михайлович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры

фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8399-9328. E-mail: lavr_rvm@mail.ru

Рязанова Татьяна Константиновна — доктор фармацевтических наук, директор НОЦ «Фармация», профессор кафедры управления и экономики фармации — базовой кафедры «Аптеки Плюс» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4581-8610. E-mail: t.k.ryazanova@samsmu.ru

Бочкарева Инна Ивановна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО МГТУ (Майкоп). ORCID ID: 0000-0002-7898-4404. E-mail: bochkarevainna@gmail.com

Гусейнова Зиярат Агамирзоевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории флоры и растительных ресурсов Горного ботанического сада ФГБУН ДФИЦ РАН. ORCID ID: 0000-0003-0355-4132. E-mail: guseinovaz@mail.ru

Арутюнов Артур Карпушович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО МГТУ (Майкоп). ORCID ID: 0000-0003-3883-6631. E-mail: ak.arut17@mail.ru

УДК 578.832; 582.734



Результаты исследования противовирусной активности субстанции АСД при экспериментальном заражении мышей вирусами гриппа

С.В. Енгашев¹, О.А. Дорогова², Е.С. Енгашева², И.Ю. Меркулова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина»,

Россия, 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

² Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита»,

Россия, 129329, г. Москва, Игарский проезд, д. 4, стр. 2

³ Частное учреждение образовательная организация высшего образования

«Медицинский университет «Реавиз»»,

Россия, 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2

E-mail: kengasheva@vetmag.ru

Получена 29.05.2025

После рецензирования 30.08.2025

Принята к печати 15.09.2025

Цель. Оценка противовирусной эффективности препарата АСД на модели летальной гриппозной пневмонии у мышей в отношении вирусов гриппа А подтипов H3N2, H5N2 и H5N8.

Материалы и методы. Мышей линии Balb/c инфицировали вирусами гриппа. Оценивали снижение смертности и улучшение динамики веса зараженных животных (по 15 особей в группе), также определяли вирусную нагрузку в легочной ткани на 3 сут после заражения (по 6 особей в группе). Препаратом сравнения служил осельтамивир, животным из группы отрицательного контроля вводили плацебо. Препараты вводили по лечебно-профилактической или лечебной схеме.

Результаты. При инфицировании вирусом H5N8 максимальная потеря веса (группа плацебо) составила 16,8% на 12 сут (лечебно-профилактическая схема) и 14,8% на 9 сут (лечебная схема). АСД ухудшал динамику снижения веса, до 21% на 12 сут (лечебно-профилактическая схема) и до 28,4% на 9 сут (лечебная схема). При инфицировании вирусом H5N2 максимальная потеря веса составила 34,6% на 8 сут (лечебно-профилактическая схема) и 31,2% на 7 сут (лечебная схема). Препарат АСД уменьшал динамику снижения веса: до 29,9% на 8 сут (лечебно-профилактическая схема) и до 26,3% на 7 сут (лечебная схема). При инфицировании вирусом H3N2 максимальная потеря веса составила 38,4% на 11 сут (лечебно-профилактическая схема) и на 33,9% на 9 сут (лечебная схема). Препарат АСД улучшал динамику снижения веса до 18,5% на 11 сут (лечебно-профилактическая схема), но при лечебной схеме ухудшал динамику до 34,1% на 9 сут. Обнаружили снижение выживаемости мышей, зараженных вирусом H5N8, при использовании АСД (лечебная схема). У мышей, получавших АСД, и зараженных вирусом H3N2 (лечебно-профилактическая схема) или H5N2 (лечебная схема) отметили тенденцию к протективному действию препарата. Влияния препарата АСД на уровень вирусной нагрузки не отметили.

Заключение. Препарат АСД проявляет противовирусные свойства при пероральном введении по лечебно-профилактической схеме в отношении вируса гриппа А (подтипы H3N2 и H5N2).

Ключевые слова: вирус гриппа; противовирусная активность; тестирование *in vivo*; летальная гриппозная пневмония

Список сокращений: АСД — антисептик-стимулятор Дорогова, фракция 2; ЕД50 — средняя эффективная доза — доза препарата, которая улучшает выживаемость животных на 50%; ИЗ — индекс защиты — расчетный показатель эффективности препарата; МЛД50 — 50% мышьяная летальная доза вируса — доза вируса, вызывающая гибель половины мышей в группе; ОП — оптическая плотность; СОП — стандартная операционная процедура; СПЖ — средняя продолжительность жизни; ТИД50 — 50% тканевая инфекционная доза — доза вируса, вызывающая заражение 50% клеток; ANOVA — Analysis Of Variance, анализ достоверности различий между группами; DPBS — фосфатно-солевой буферный раствор по протоколу Дульбекко; PBS — фосфатно-солевой буферный раствор.

Для цитирования: С.В. Енгашев, О.А. Дорогова, Е.С. Енгашева, И.Ю. Меркулова. Результаты исследования противовирусной активности субстанции АСД при экспериментальном заражении мышей вирусами гриппа. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):385-402. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-385-402

© С.В. Енгашев, О.А. Дорогова, Е.С. Енгашева, И.Ю. Меркулова, 2025

For citation: S.V. Engashev, O.A. Dorogova, E.S. Engasheva, I.Yu. Merkulova. Results of the study of antiviral activity of ASD substance in experimental infection of mice with influenza viruses. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5): 385-402. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-385-402

Results of the study of antiviral activity of ASD substance in experimental infection of mice with influenza viruses

S.V. Engashev¹, O.A. Dorogova², E.S. Engasheva², I.Yu. Merkulova³

¹ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MBA named after K.I. Skryabin, 23 Akademik Skryabin Str., Moscow, Russia, 109472

² Scientific and Innovation Center Agrovetzashita, 4 Igarsky Pass., bldg. 4, Moscow, Russia, 129329

³ Medical University "Reaviz", 2 Krasnobogatyrskaya Str., bldg. 2, Moscow, Russia, 107564

E-mail: kengasheva@vetmag.ru

Received 29 May 2025

After peer review 30 Aug 2025

Accepted 15 Sep 2025

The aim. To evaluate the antiviral efficacy of ASD drug on a model of lethal influenza pneumonia in mice against influenza A viruses of subtypes H3N2, H5N2 and H5N8.

Materials and methods. Balb/c mice were infected with influenza viruses. The decrease of mortality and improvement in the weight dynamics of infected animals (15 animals per group) were evaluated, and the viral load in the lung tissue was determined on day 3 after infection (6 animals per group). Oseltamivir was used as a comparator medicine, and placebo was administered to negative control group animals. The medicines were administered according to a therapeutic-prophylactic or therapeutic regimen.

Results. The maximum weight loss with the H5N8 virus infected mice (placebo group) was 16.8% on day 12 (therapeutic-prophylactic regimen) and 14.8% on day 9 (therapeutic regimen). ASD worsened the dynamics of weight loss, up to 21% on day 12 (therapeutic-prophylactic regimen) and up to 28.4% on day 9 (therapeutic regimen). The maximum weight loss with the H5N2 virus infected mice was 34.6% on day 8 (therapeutic-prophylactic regimen) and 31.2% on day 7 (therapeutic regimen). The ASD medicine reduced the dynamics of weight loss: up to 29.9% on day 8 (therapeutic-prophylactic regimen) and up to 26.3% on day 7 (therapeutic regimen). The maximum weight loss with the the H3N2 virus was 38.4% on day 11 (therapeutic-prophylactic regimen) and 33.9% on day 9 (therapeutic regimen). The ASD medicine improved the dynamics of weight loss to 18.5% on day 11 (therapeutic-prophylactic regimen), but with the therapeutic regimen, it worsened the dynamics to 34.1% on day 9. A decrease of the survival rate of mice infected with the H5N8 virus using ASD (therapeutic regimen) was revealed. Mice receiving ASD and infected with the H3N2 virus (therapeutic-prophylactic regimen) or H5N2 (therapeutic regimen) showed a tendency towards a protective effect of the drug. No effect of the ASD medicine on the level of viral load was noted.

Conclusion. The ASD medicine exhibits antiviral properties when administered orally according to a therapeutic-prophylactic regimen against influenza A virus (subtypes H3N2 and H5N2).

Keywords: influenza virus; antiviral activity; in vivo testing; lethal influenza pneumonia

Abbreviations: ASD — antiseptic-stimulator Dorogova, fraction 2; ED50 — median effective dose — the dose of the drug that improves the survival rate of animals by 50%; PI — protection index — calculated indicator of drug effectiveness; MLD50 — 50% mouse lethal dose of the virus — the dose of the virus that causes the death of half of the mice in the group; OD — optical density; SOP — standard operating procedure; ALS — average life span; TCID50 — 50% tissue infectious dose — the dose of the virus that causes infection of 50% of cells; ANOVA — Analysis Of Variance; DPBS — Dulbecco's phosphate-buffered saline; PBS — phosphate-buffered saline.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус гриппа вызывает высококонтагиозное респираторное заболевание, которое является причиной ежегодных эпидемий, захватывающих до половины населения земного шара. Каждый год в мире регистрируют около 1 млрд случаев сезонного гриппа, из них 3–5 млн протекают в тяжёлой форме. От респираторных патологий, вызванных вирусами гриппа, ежегодно умирает от 290 до 650 тыс. человек [1]. Грипп приобретает особое значение из-за высокой вирулентности возбудителя, способности к пандемическому распространению, вирусной изменчивости, развития осложнений. Наиболее частое осложнение

гриппа — пневмония, которая составляет 65% всех осложнений и нередко заканчивается летальным исходом [2]. Кроме того, грипп может вызывать ряд нереспираторных осложнений, включая фебрильные судороги, синдром Рея и миокардит [3–5].

Согласно данным крупного метаанализа, проведённого К.Е. Lafond и соавт. (2021), вирусы гриппа ежегодно становятся причиной более 5 миллионов госпитализаций по всему миру. Также выявили, что на грипп приходится в среднем 14,1% случаев госпитализации по поводу острых респираторных заболеваний среди взрослого населения, без существенных различий между возрастными группами [6].

Несмотря на то, что тяжелое течение гриппа может наблюдаться в любом возрасте, наиболее уязвимыми оказываются дети. Уровень заболеваемости остается стабильно высоким в детской популяции [7, 8]. Ежегодно около 870 тыс. детей в возрасте до 5 лет госпитализируются по всему миру по причине гриппа [9]. В метаанализе, проведенном Н. Nair и соавт. (2011), было выявлено, что от 28 тыс. до 111,5 тыс. смертей среди детей в возрасте до 5 лет связаны с причинами, связанными с заболеваемостью гриппом, и подавляющее большинство из них приходится на развивающиеся страны [10]. P.J. Gill и соавт. (2015) оценили, какие дети находятся в группе повышенного риска развития осложнений при гриппе. Было установлено, что недоношенность, неврологические расстройства, серповидноклеточная анемия, иммуносупрессия, диабет и возраст младше 2 лет являются факторами риска госпитализации. Кроме того, наличие более одного из этих факторов увеличивало риск госпитализации с 52 до 74% [11].

К группам риска тяжелого течения гриппа также относятся пожилые люди (в возрасте ≥ 60 лет), беременные женщины, люди с хроническими заболеваниями или врожденным/приобретенным иммунодефицитом [12].

Настоящая работа посвящена изучению противовирусной активности препарата АСД-2 *in vivo* на модели летальной гриппозной пневмонии у мышей Balb/c.

В настоящей работе была использована модель летальной гриппозной пневмонии, которая является общепринятой в исследованиях протективной активности химиопрепаратов, предназначенных для лечения и профилактики гриппозной инфекции [13]. При этом основными показателями, по которым проводили оценку эффективности образцов препаратов, являлись динамика смертности подопытных животных и динамика весовых показателей. Также оценивали вирусную нагрузку в легочной ткани для подтверждения специфичности действия препарата в отношении вируса.

ЦЕЛЬ. Оценить протективную эффективность *in vivo* препарата АСД на модели летальной гриппозной пневмонии у мышей линии Balb/c в отношении вирусов гриппа А подтипов H3N2, H5N2 и H5N8.

Задачи исследования:

1. Адаптация к мышам линии Balb/c вируса гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 A (H5N8);
2. Адаптация к мышам линии Balb/c вируса гриппа A/Duck/Potsdam/1402-6/86 (H5N2);
3. Адаптация к мышам линии Balb/c вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2);
4. Определение динамики гибели животных

при введении исследуемого препарата по лечебно-профилактической схеме против вирусов гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 (H5N8), A/Duck/Potsdam/1402-6/86(H5N2), A/Aichi/2/68(H3N2);

5. Определение динамики гибели животных при введении исследуемого препарата по лечебной схеме против вирусов гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 (H5N8), A/Duck/Potsdam/1402-6/86(H5N2), A/Aichi/2/68(H3N2);
6. Определение динамики изменения массы тела животных при введении исследуемых препаратов по лечебно-профилактической схеме против вируса гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 (H5N8), A/Duck/Potsdam/1402-6/86(H5N2), A/Aichi/2/68(H3N2);
7. Определение динамики изменения массы тела животных при введении исследуемых препаратов по лечебно-профилактической схеме против вируса гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 (H5N8), A/Duck/Potsdam/1402-6/86(H5N2), A/Aichi/2/68(H3N2);
8. Определение вирусной нагрузки в легочной ткани инфицированных животных на 3 сут после заражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России с декабря 2021 по июнь 2022 гг.

Исследуемый препарат — АСД (антисептик-стимулятор Дорогова, фракция 2), производитель ООО «АВЗ С-П», г. Сергиев Посад. Препарат контроля — осельтамивир (Тамифлю®) LaRoche, Швейцария (положительный контроль). Дата изготовления: 04.2016. Серия: M1030. Срок годности: 04.2023. Лекарственная форма: капсулы по 75 мг. Условия хранения: в холодильнике при температуре 2–8°C. Плацебо (отрицательный контроль) — физиологический раствор.

Исследование было проведено на 423 мышах самках чистой линии Balb/c в возрасте 5–7 недель массой 19,28 $\pm$ 0,29. Выбор данной линии полностью согласуется с методическими документами, используемыми при работе^{1, 2, 3}. При определении

¹ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Миронов А.Н., Бунатян А.С. и др.; под ред. А.Н. Миронова. — Москва: Гриф и К, 2012. — 944 с.

² ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. [Текст] Правила оборудования помещений и организации процедур — Введ. 1.07.2016 — Москва: Стандартинформ, 2016 — 12 с.

³ Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам // Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк. — Москва: Медицина, 1990. — 217 с.

протективной активности (снижении смертности и улучшения динамики веса зараженных животных) использовали 15 особей в группе, для определения вирусной нагрузки в лёгочной ткани — 6 особей в группе. Мыши были получены из питомника «Столовая» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России, Московская область. В период акклиматизации и эксперимента мышей размещали в поликарбонатных клетках BENEX a.s., Чешская республика, тип ТЗА, S=1200 см², группами по 3 особи (на первом этапе) и по 15 особей (на втором этапе), на подстиле (древесные гранулы); клетки покрыты стальными решётчатыми крышками с кормовым углублением. Гранулированный корм для содержания мышей (ООО «Лабораторкорм», Москва) давали *ad libitum* в кормовое углубление стальной решётчатой крышки клетки. Животным давали воду, очищенную методом обратного осмоса на установке для очистки воды «MilliporeRiOs 30». Воду в стандартных поилках со стальными крышками-носиками давали *ad libitum*. В качестве подстилки использовали древесные гранулы. Животных содержали в отдельных помещениях вивария ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России в контролируемых условиях окружающей среды (18–24°C и относительной влажности воздуха 50–80%). Фотопериод составлял 12 часов ночь — 12 часов день при искусственном освещении лампами дневного света. Уход и содержание животных осуществлялся в соответствии с СОП № В/004/01, принятой в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

При определении протективной активности (снижении смертности и улучшения динамики веса зараженных животных) использовали 15 особей в группе, для определения вирусной нагрузки в лёгочной ткани — 6 особей в группе.

Распределение по группам

Животные были распределены по группам методом простой рандомизации по массе тела так, чтобы индивидуальный вес тела входил в диапазон вариации $\pm 10\%$ от среднего значения показателя. Данный диапазон был выбран для обеспечения однородности экспериментальных групп и исключения влияния индивидуальных особенностей животных на исход опыта.

С целью идентификации каждое животное в группе было обозначено индивидуальным номером, который записан на карточке клетки. С целью маркировки была использована биологическая краска (бриллиантовый зеленый «Леккер» БЗ-3), безопасная для мышей. Придерживались следующих правил маркировки: 1 — левая верхняя лапа, 2 — левый бок, 3 — левая нижняя лапа, 4 — голова, 5 — спина, 6 — хвост, 7 — правая верхняя лапа, 8 — левый бок, 9 — левая нижняя лапа, 10 — нет окраски, 11 — левая и правая верхние лапы, 12 — левый и правый бок, 13 —

левая и правая нижние лапы, 14 — голова и хвост, 15 — полоса от головы до хвоста.

Лабораторных животных до начала исследования содержали 5 сут для адаптации при групповом содержании в клетках. Во время этого периода у животных каждый день контролировали клиническое состояние путем визуального осмотра. Оценивали такие параметры как: состояние шерсти, наличие повреждений кожного покрова, а также подвижность. Животных с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы не включали.

Эвтаназия и этическая экспертиза

По окончании эксперимента животные были подвергнуты плановой эвтаназии путем передозировки CO₂. Эвтаназия была завершена смещением шейных позвонков (цервикальная дислокация). Все процедуры с животными в исследовании рассмотрены и утверждены Комиссией по биоэтике ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России на предмет соответствия регулирующим актам (Протокол заседания комиссии по биоэтике ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России им. А.А. Смородинцева № 49 от 04.03.2022 г).

Инфекционные культуры

Для работы были использованы штаммы вирусов гриппа: A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 (H5N8), A/Duck/Potsdam/1402-6/86(H5N2), A/Aichi/2/68(H3N2). Все штаммы получены из коллекции вирусов гриппа лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Для определения вирусной нагрузки в легких животных использована клеточная культура почки спаниеля MDCK (Madin-Darby canine kidney), как наиболее чувствительная и перmissive в отношении различных вирусов гриппа человека [14]. Источник клеточной культуры — клеточная линия MDCK London Line (пассаж 8/8) получена из Influenza Reagent Resource, CDC&P, Atlanta, Georgia, США (кат. № FR-58). Клетки культивировали на питательной среде следующего состава: среда Альфа МЕМ (Биолот, Россия) с добавлением 5% сыворотки крупного рогатого скота (Biowest, США) и смеси антибиотиков пенициллин/стрептомицин в концентрации 1% (Биолот, Россия).

Дизайн эксперимента по адаптации вирусов гриппа (этап 1)

Для адаптации вируса к животным было проведено 5 пассажей через лёгкие мышей. Для каждого вируса процесс адаптации осуществлялся следующим образом: по три животных заражали

соответствующим штаммом в разведении 10:1, на 3 сут после заражения животных подвергали эвтаназии и отбирали лёгкие, гомогенизировали, полученную суспензию использовали для последующего заражения.

Вирус гриппа после адаптации был размножен в аллантоисной полости 10-дневных развивающихся куриных эмбрионов, после чего жидкость была собрана, осветлена при помощи центрифугирования (центрифуга Eppendorf 5424 [Eppendorf, Германия], 5 мин при 3000 об/мин.) и расфасована по аликвотам объемом 1 мл. Все аликвоты сделаны из единого стока аллантоисной жидкости и одномоментно заморожены при -80°C . Было проведено предварительное титрование вируса на мышах линии Balb/c для определения 50% мышинной летальной дозы вируса (МЛД50) (табл. 1 и 2).

Дизайн эксперимента по определению противовирусной активности (этап 2)

Для проведения эксперимента препарат разводили по следующей схеме: 0,1 мл препарата разводят в 39,9 мл теплой воды. Указанная схема разведения позволяет получить необходимую концентрацию раствора при использовании минимального количества исследуемого средства. Доза составила 0,8 мл полученного раствора на мышь весом 20 г. Указанный объем введения соответствовал рассчитанной дозировке препарата, обеспечивающей требуемую нагрузку действующего вещества на массу тела животного и достаточный уровень воздействия для реализации фармакологического эффекта. Исследуемый препарат, или плацебо, (в зависимости от группы рандомизации) вводили дробно перорально при помощи зонда для перорального введения 2 р/сут с интервалом 6 ч в объеме 0,4 мл.

Все препараты вводили по *лечебно-профилактической схеме* (за 10 дней до заражения, далее — в течение 10 дней после заражения) и по *лечебной схеме* (в течение 10 дней после заражения) 2 р/сут с интервалом 6 ч. Данные схемы введения были разработаны и использованы в рамках настоящего исследования для достижения поставленных экспериментальных задач. Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 сут после заражения.

Препарат контроля — осельтамивир — применяли для контроля специфичности патологического процесса. Осельтамивир — ингибитор нейраминидазы, обладающий доказанной клинической эффективностью при лечении и профилактике гриппа А и В. Препарат рекомендован к применению при гриппе международными организациями здравоохранения, включая Всемирную организацию здравоохранения

(ВОЗ)⁴ и Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC)⁵. В клинических рекомендациях по лечению гриппа^{6,7} в РФ осельтамивир также рекомендован для лечения гриппа у взрослых и детей. Доказано, что осельтамивир сокращает продолжительность заболевания, снижает вирусную нагрузку и риск осложнений, особенно при раннем начале терапии [15, 16]. Эффективность использования препарата при гриппе подтверждена в крупных систематических обзорах и метаанализах [17, 18].

Осельтамивир вводили животным перорально при помощи желудочного зонда (Fisherbrand, США) в объеме 0,2 мл в дозировке 20 мг/кг/сут, по аналогичной схеме, что и исследуемые препараты.

В группах плацебо животным вводили перорально стерильный физиологический раствор.

Мышей под легким эфирным наркозом интраназально заражали вирусом в объеме 50 мкл в дозе 2 МЛД50. Мышей ежедневно взвешивали и фиксировали гибель животных. Количество животных, использованных в эксперименте, составило 45 особей на первом этапе и 378 особей на втором. Количество животных в каждой группе составляло 21 особь, из них 15 особей были предназначены для оценки смертности и динамики веса в ходе инфекции, а 6 особей — для оценки вирусной нагрузки в легких. Общая схема эксперимента представлена в таблицах 1 и 2, манипуляции, проводимые с животными, обозначены в таблицах 3 и 4.

Забор органов и приготовление гомогенатов

На 3 сут после заражения по 6 животных из каждой группы подвергали эвтаназии, вскрывали, изолировали и взвешивали их лёгкие. Образцы ткани лёгких гомогенизировали в фосфатно-солевом буферном растворе DPBS с помощью прибора TissueLyserII (Qiagen, США).

Титрование вируса на культуре клеток MDCK

Для оценки уровня репродукции вируса в образцах ткани легких животных проводили титрование его инфекционной активности в культуре клеток MDCK (4 лунки 96-луночного планшета на каждое разведение образца ткани). Рассев клеток MDCK на 96-луночные планшеты

⁴ WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. Geneva: World Health Organization; 2010. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138515/>

⁵ <https://www.cdc.gov/flu/treatment/antiviral-drugs.html>

⁶ Клинические рекомендации. Грипп. 2025. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/249_2

⁷ Клинические рекомендации. Гриппу взрослых. 2022. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/749_1

производили в объеме 100 мкл клеточной суспензии с концентрацией клеток 1×10^5 /мл, т.о. конечная концентрация клеток составляла 1×10^4 кл/лунку. Затем клетки MDCK выдерживали в течение 24 часов в CO_2 -инкубаторе при 37°C в атмосфере 5% CO_2 до формирования монослоя. После этого клетки промывали 5 мин средой альфа-MEM с глутамином и использовали для культивирования вируса. Из гомогената образцов ткани готовили серию 10-кратных разведений (с 10^{-1} до 10^{-7}) на среде альфа-MEM с глутамином с добавлением трипсина (1 мкг/мл), который необходим для успешного проникновения вируса гриппа в клетки, и 20 мкг/мл ципрофлоксацина (противомикробное средство широкого спектра действия группы фторхинолонов) и вносили их в лунки планшета с клетками MDCK. Планшеты инкубировали в течение 72 часов при 37°C в атмосфере 5% CO_2 .

После окончания срока инкубации культуральную жидкость в объеме 100 мкл из каждой лунки планшета переносили в лунки 96-луночных планшетов с круглым дном для иммунологических реакций и добавляли по 100 мкл на лунку 1% суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. Суспензия куриных эритроцитов была получена согласно СОП № ЛХТ/019/01 из цельной крови куриц породы леггорн. Планшеты выдерживали 1 час при комнатной температуре, после чего визуально оценивали наличие или отсутствие гемагглютинации в лунках. Титр вируса рассчитывали по методу Риды и Менча [19] и выражали в 50% тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀) на 100 мкл объёма.

Статистическая обработка

Основным критерием оценки противовирусной активности является статистически значимое отличие выживаемости мышей в группе препарата по сравнению с группой плацебо.

Второстепенные критерии оценки противовирусной активности:

- статистически значимое отличие в снижении веса животных в группе плацебо по сравнению с группой препарата,

- статистически значимое снижение вирусной нагрузки в легких мышей в группе препарата по сравнению с группой плацебо.

Критерием адекватности поставленного эксперимента является статистически значимое отличие выживаемости мышей в группе препарата сравнения по сравнению с группой плацебо.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация

исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R v. 4.0.2 в программе RStudio Version 1.3.1056⁸.

На основании данных, полученных при измерении массы мышей после заражения вирусами гриппа, строились таблицы выживаемости, затем для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана-Мейера [20]. Сравнение функций выживания по группам проводилось с помощью критерия Гехана-Уилкоксона и с помощью лог-рангового критерия Кокса-Мантеля⁹ [21].

Полученные в результате измерений данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и среднеквадратических отклонений (SD). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (при $n=10$), для этого использовался критерий Шапиро-Уилка [22, 23]. Для определения значимости различий между групповыми средними в выборках с распределением данных, отличающимся от нормального, использовали критерий Манна — Уитни [24].

Индекс защиты рассчитывали по формуле 1.

$$\text{ИЗ} = (M_c - M_e) / M_c \times 100\% \quad (1),$$

где M_c и M_e — проценты гибели животных в группе плацебо и экспериментальной группе, получавшей изучаемый препарат или препарат контроля, соответственно на момент окончания эксперимента (14 сут после заражения). Указанная формула широко используется для расчета индекса защиты в доклинических исследованиях [25, 26].

Для графического представления данных относительного падения массы тела животных для каждого животного вычисляли относительное значение массы тела в % к массе в день заражения (день 0), затем среднее арифметическое по группе и строили кривую зависимости группового среднего от дня после инфицирования. Для определения значимости различий между группами в день наибольшей потери веса в группе плацебо после заражения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для группового сравнения, затем критерий Даннетта для апостериорных попарных сравнений с группой плацебо. Статистически значимыми считали различия между группами, если параметр p не превышал 0,05.

⁸ R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.R-project.org>.

⁹ Кокс Д.Р., Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни. — Финансы и статистика, 1988.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика снижения массы тела подопытных животных, инфицированных вирусом гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 A (H5N8)

В ходе исследования показано, что инфицирование вирусом гриппа привело к развитию у лабораторных мышей патологического процесса. Внешние признаки заболевания проявлялись в ограничении подвижности животных, учащении дыхания, а также в снижении потребления корма и воды. Все перечисленные признаки являются типичными для гриппозной пневмонии. Динамика изменения массы тела животных с моделированной гриппозной пневмонией представлена на рисунке 1.

Максимальная потеря веса в группе плацебо составила 16,8% на 12 сут после заражения при лечебно-профилактической и 14,8% на 9 сут при лечебной схемах применения.

Препарат сравнения осельтамивир позволил уменьшить потерю веса у мышей на 12 сут после заражения по сравнению с группой Плацебо при лечебно-профилактической схеме до 3,1% и при лечебной схеме на 9 сут до 9,9%.

Исследуемый препарат АСД при обеих схемах применения ухудшал динамику снижения веса у подопытных животных, до 21% на 12 сут после заражения и до 28,4% на 9 сут после заражения в лечебно-профилактической и лечебной схемах применения соответственно.

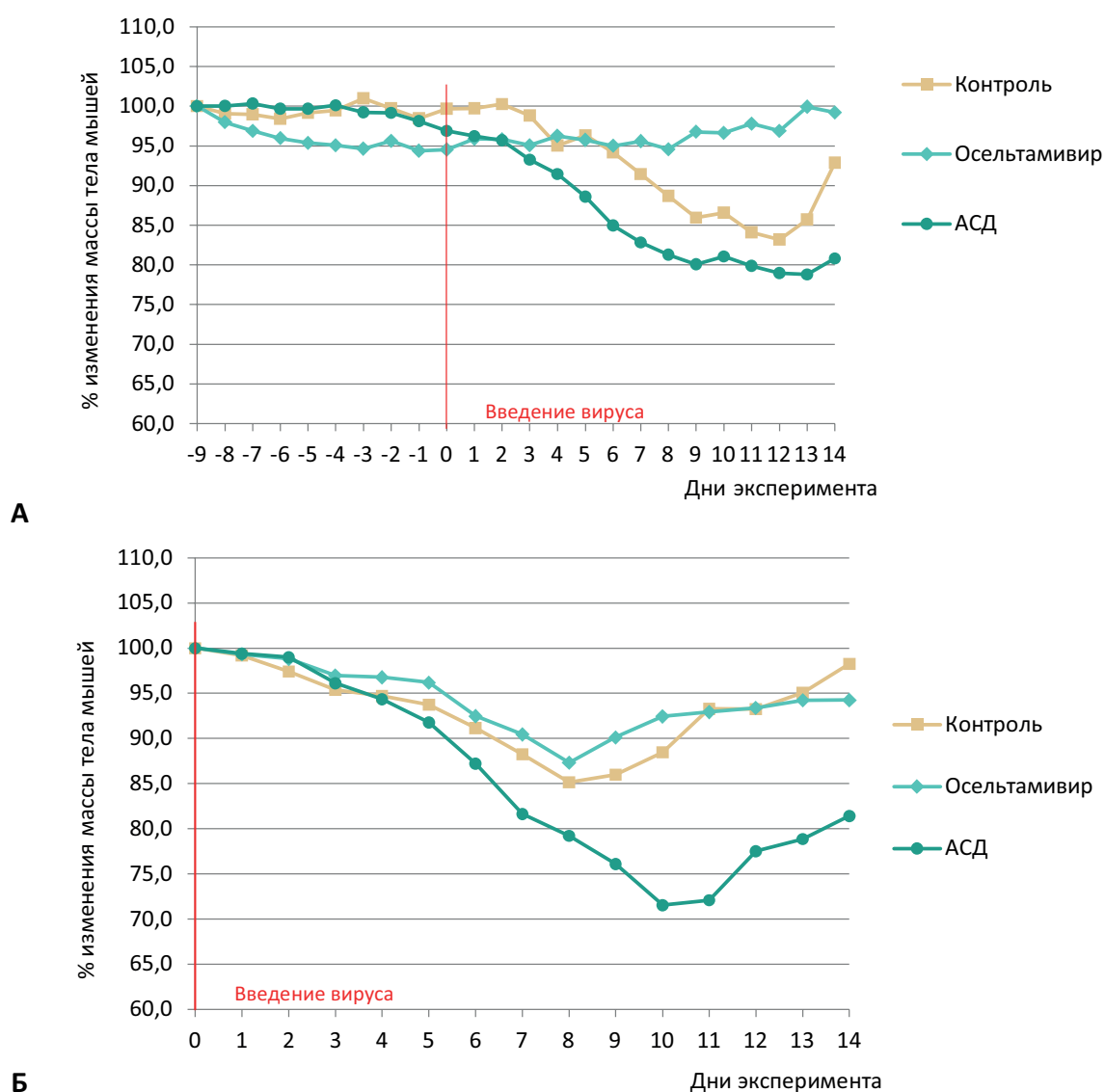


Рисунок 1 — Динамика изменения массы тела мышей Balb/c с экспериментальной гриппозной пневмонией, вызванной вирусом гриппа A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 A (H5N8) в условиях применения исследуемых препаратов по лечебно-профилактической схеме (n=15).

Примечание: А — профилактическая схема; Б — лечебная схема.

Динамика снижения массы тела подопытных животных, инфицированных вирусом гриппа A/Duck/Potsdam/1402-6/86 (H5N2)

В ходе исследования показано, что инфицирование вирусом гриппа привело к развитию у лабораторных мышей патологического процесса. Внешние признаки заболевания проявлялись в ограничении подвижности животных, учащении дыхания, а также в снижении потребления корма и воды. Все перечисленные признаки являются типичными для гриппозной пневмонии [27, 28]. Динамика изменения массы тела животных с моделированной гриппозной пневмонией представлена на рисунке 2.

Максимальная потеря веса в группе плацебо составила 34,6% на 8 сут после заражения при лечебно-профилактической и 31,2% на 7 сут при лечебной схемах применения.

Препарат сравнения осельтамивир позволил уменьшить потерю веса у мышей на 8 сут после заражения по сравнению с группой плацебо при лечебно-профилактической схеме до 24% и при лечебной схеме на 7 сут до 15,5%.

Исследуемый препарат АСД при обеих схемах применения слегка уменьшал динамику снижения веса у подопытных животных, до 29,9% на 8 сут после заражения и до 26,3% на 7 сут после заражения в лечебно-профилактической и лечебной схемах применения соответственно.

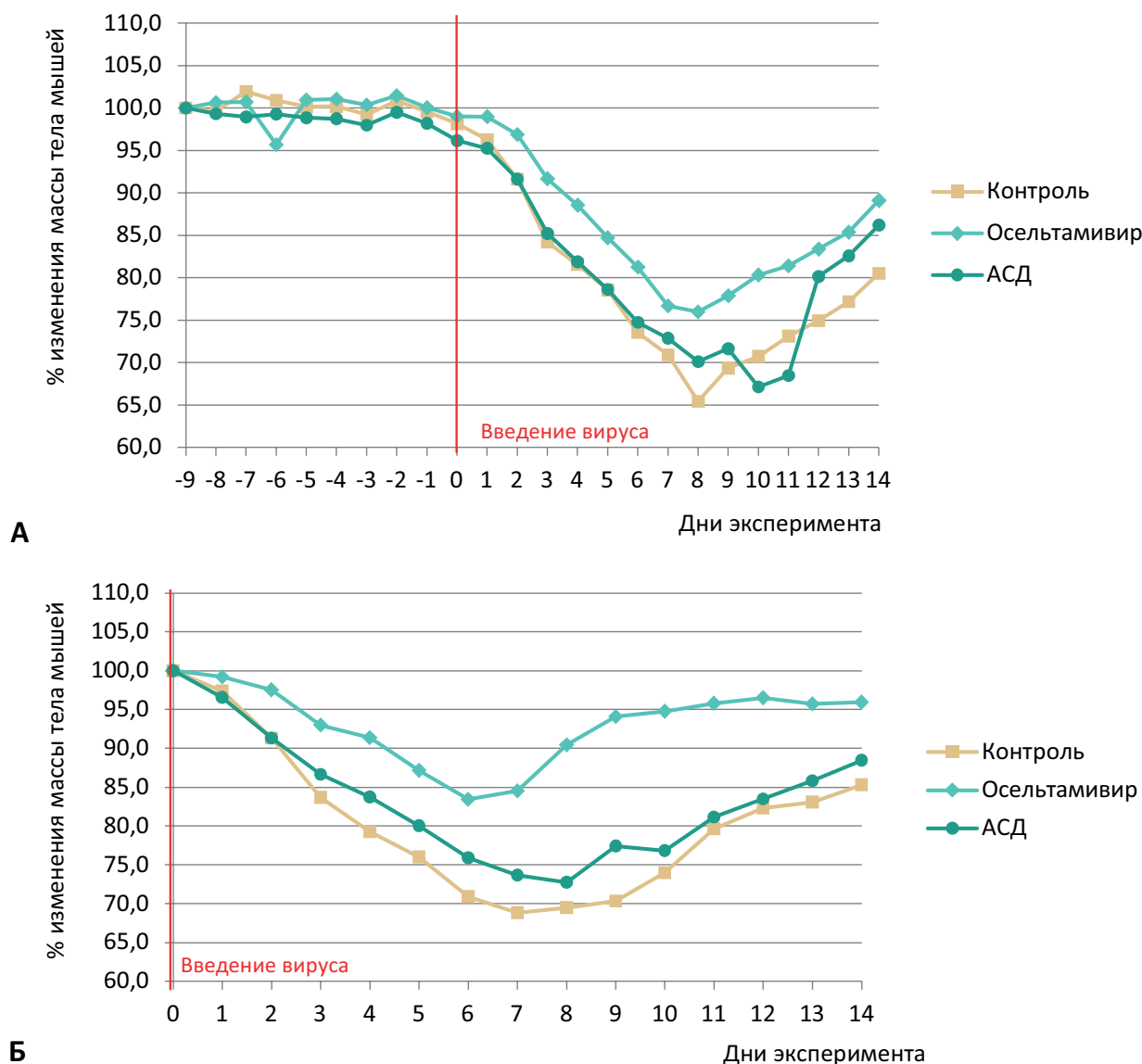


Рисунок 2 — Динамика изменения массы тела мышей Balb/c с экспериментальной гриппозной пневмонией, вызванной вирусом гриппа A/mallard/Pennsylvania/10218/84(H5N2) в условиях применения исследуемых препаратов по лечебно-профилактической схеме (n=15).

Примечание: А — профилактическая схема; Б — лечебная схема.

Динамика снижения массы тела подопытных животных, инфицированных вирусом гриппа A/Aichi/2/68(H3N2)

В ходе исследования показано, что инфицирование вирусом гриппа привело к развитию у лабораторных мышей типичных симптомов патологического процесса. Внешние признаки заболевания проявлялись в ограничении подвижности животных, учащении дыхания, а также в снижении потребления корма и воды. Все перечисленные признаки являются типичными для гриппозной пневмонии. Динамика изменения массы тела животных с моделированной гриппозной пневмонией представлена на рисунке 3.

Заражение вирусом гриппа H3N2 привело

к потере массы тела животных из всех опытных групп. Максимальная потеря веса в группе Плацебо составила 38,4% на 11 сут после заражения при лечебно-профилактической схеме и на 33,9% на 9 сут при лечебной схеме.

Препарат сравнения осельтамивир позволил уменьшить потерю веса у мышей на 11 сут после заражения по сравнению с группой Плацебо при лечебно-профилактической схеме до 9,6% и при лечебной схеме на 9 сут до 14,9%.

Исследуемый препарат АСД применения улучшал динамику снижения веса у подопытных животных, до 18,5% на 11 сут после заражения при лечебно-профилактической схеме применения. При лечебной схеме применения препарат АСД



Рисунок 3 — Динамика изменения массы тела мышей Balb/c с экспериментальной гриппозной пневмонией, вызванной вирусом гриппа A/Aichi/2/68 H3N2 в условиях применения исследуемых препаратов по лечебно-профилактической схеме (n=15).

Примечание: А — профилактическая схема; Б — лечебная схема.

ухудшал динамику снижения веса до 34,1% на 9 сут после заражения.

Статистический анализ данных, полученных при анализе выживаемости мышей после заражения вирусом гриппа

В ходе анализа выживаемости осуществлялось фиксированное цензурирование: для каждого сочетания «штамм вируса — схема лечения — препарат» выборка из 15 животных наблюдалась в течение 14 сут после заражения. Выявление отличий между функциями выживания мышей, получавших препараты и плацебо в различных экспериментальных группах, проводили с помощью тестов Гехана-Уилкоксона и Кокса-

Мантеля. Пропорции выживших мышей представлены в таблицах 5–7. Результаты сравнения функций выживания по группам представлены в таблице 8, динамика гибели представлена в таблицах 9–11.

Как видно из таблицы 8, статистически значимые отличия функций выживания в положительную сторону обнаружены при сравнении с группой плацебо препарата осельтамивир при лечебно-профилактической схеме применения в случае заражения мышей вирусом H5N8 и при обеих схемах применения в случае заражения мышей вирусом H3N2. В случае вируса H5N2 отличия также отмечались, хотя и не были статистически достоверны.

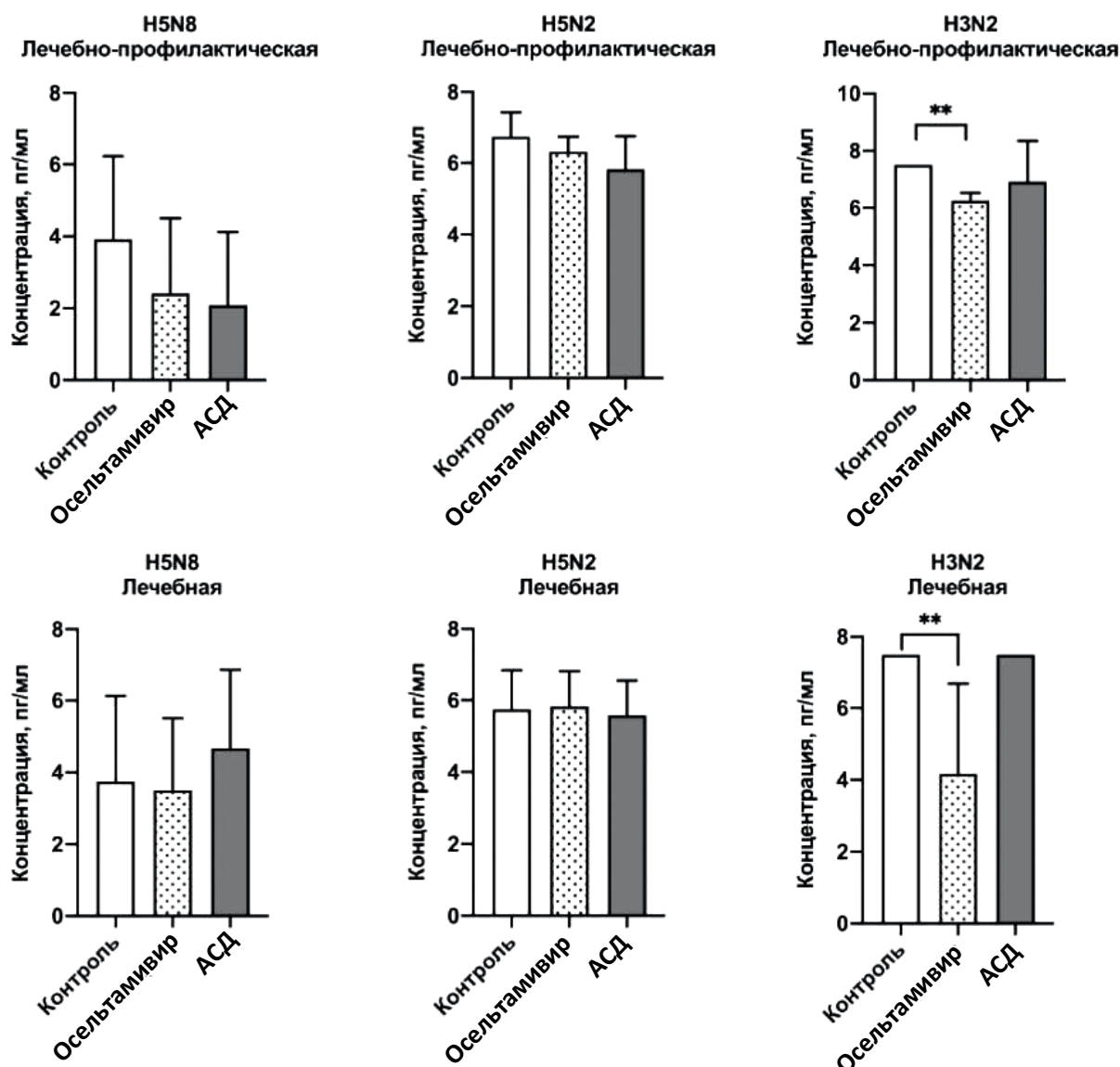


Рисунок 4 — Вирусная нагрузка в легочной ткани животных, зараженных вирусом гриппа (штаммы H5N8, H3N2, H5N2), определенная с помощью титрования на культуре клеток (n=6 в каждой группе).

Примечание: на диаграмме столбиками с усами обозначены средние ± стандартное отклонение (M±SD).

Над скобками указаны значения P — результат применения одностороннего теста Даннетта при сравнении с группой Плацебо.

Таблица 1 — Дизайн эксперимента по адаптации вирусов к мышам линии Balb/c (этап 1), n=45

№ группы	n животных	Количество пассажей	Вирус	Адаптация вируса
1	15	5	H5N8	Заражение вирусом, отбор органов — у 15 мышей в группе
2	15	5	H5N2	
3	15	5	H3N2	

Таблица 2 — Манипуляции, проводимые с животными (этап 1)

№ группы	Проводимые манипуляции																	
	-5	-4	-1	0	1-2	3	4	5-6	7	8	9-10	11	12	13-14	15	16	17-18	19
1	П, К	К		Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б
2	П, К	К		Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б
3	П, К	К		Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б	Г	Е	Б

Примечание: П — прием животных; К — карантин; Г — заражение; Б — отбор органов; Е — проведение клинического осмотра животных.

Таблица 3 — Дизайн эксперимента по определению противовирусной активности образцов на модели летальной гриппозной инфекции, у мышей Balb/c при лечебно-профилактической и лечебной схемах применения (этап 2), n=378

№ группы	n животных	Препарат	Схема введения	Вирус	Регистрируемые показатели
1	21	Плацебо (Отрицательный контроль)	Лечебно-профилактическая. Введение субстанции в течение 10 дней до заражения и 10 дней после заражения	H5N8	Летальность (2 р/сут), масса тела (1 р/сут) — у 15 мышей в группе, титры вируса в лёгочной ткани — у 6 мышей в группе
2	21	Осельтамивир (Положительный контроль)		H5N2	
3	21	Субстанция АСД		H3N2	
4	21	Плацебо (Отрицательный контроль)	Лечебная. Введение субстанции после заражения в течение 10 дней	H5N8	
5	21	Осельтамивир (Положительный контроль)		H5N2	
6	21	Субстанция АСД		H3N2	
7	21	Плацебо (Отрицательный контроль)		H5N8	
8	21	Осельтамивир (Положительный контроль)		H5N2	
9	21	Субстанция АСД		H3N2	
10	21	Плацебо (Отрицательный контроль)		H5N8	
11	21	Осельтамивир (Положительный контроль)		H5N2	
12	21	Субстанция АСД		H3N2	
13	21	Плацебо (Отрицательный контроль)		H5N8	
14	21	Осельтамивир (Положительный контроль)		H5N2	
15	21	Субстанция АСД		H3N2	
16	21	Плацебо (Отрицательный контроль)		H5N8	
17	21	Осельтамивир (Положительный контроль)		H5N2	
18	21	Субстанция АСД		H3N2	

Таблица 4 — Манипуляции, проводимые с животными (этап 2)

№ группы	Проводимые манипуляции								
	-15	-14 – -11	-10 – -1	0	1–2	3	4–10	11–13	14
1	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
2	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
3	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
4	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
5	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
6	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
7	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
8	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
9	П, К	К	А	А, Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
10	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
11	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
12	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
13	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
14	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
15	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
16	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
17	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э
18	П, К	К	К	Г, В, Д	А, В, Д	А, Б, В, Д	А, В, Д	В, Д	В, Д, Э

Примечания: П — прием животных; К — карантин; А — введение препарата/плацебо; Б — отбор органов; В — взвешивание; Д — фиксация летальности; Г — заражение; Э — эвтаназия.

Таблица 5 — Пропорции выживших мышей (в процентах), заражённых вирусом H5N8, для двух схем применения препаратов

Лечебно-профилактическая схема				Лечебная схема			
Сутки после заражения	Плацебо	Осельтамивир	АСД	Сутки после заражения	Плацебо	Осельтамивир	АСД
0	100	100	100	0	100	100	100
1	100	100	100	1	100	100	100
2	100	100	100	2	100	100	100
3	100	100	100	3	100	100	100
4	100	100	100	4	100	100	100
5	100	100	100	5	100	100	100
6	100	100	100	6	100	100	100
7	100	100	93,33	7	100	100	100
8	86,67	100	80	8	100	100	80
9	80	93,33	73,33	9	93,33	93,33	73,33
10	66,67	93,33	46,67	10	86,67	86,67	46,67
11	66,67	93,33	46,67	11	80	86,67	46,67
12	66,67	93,33	46,67	12	80	86,67	40
13	66,67	93,33	46,67	13	80	86,67	40
14	60	93,33	40	14	73,33	86,67	40

Таблица 6 — Пропорции выживших мышей (в процентах), заражённых вирусом H3N2, для двух схем применения препаратов

Лечебно-профилактическая схема				Лечебная схема			
Сутки после заражения	Плацебо	Осельтамивир	АСД	Сутки после заражения	Плацебо	Осельтамивир	АСД
0	100	100	100	0	100	100	100
1	100	100	100	1	100	100	100
2	100	100	100	2	100	100	100
3	100	100	100	3	100	100	100
4	100	100	100	4	100	100	100
5	100	100	100	5	100	100	100
6	73,33	100	80	6	100	100	100
7	46,67	100	66,67	7	66,67	100	80
8	46,67	100	46,67	8	53,33	100	66,67
9	33,33	100	46,67	9	53,33	100	60
10	20	100	46,67	10	40	100	60
11	13,33	100	46,67	11	33,33	100	60
12	6,67	100	46,67	12	26,67	100	40
13	6,67	100	46,67	13	26,67	100	40
14	6,67	100	46,67	14	26,67	100	40

Таблица 7 — Пропорции выживших мышей (в процентах), заражённых вирусом H5N2, для двух схем применения препаратов

Лечебно-профилактическая схема				Лечебная схема			
Сутки после заражения	Плацебо	Осельтамивир	АСД	Сутки после заражения	Плацебо	Осельтамивир	АСД
0	100	100	100	0	100	100	100
1	100	100	100	1	100	100	100
2	100	100	100	2	100	100	100
3	100	100	100	3	93,33	100	100
4	100	100	93,33	4	93,33	100	100
5	100	100	93,33	5	93,33	100	93,33
6	100	100	80	6	93,33	100	93,33
7	93,33	100	73,33	7	86,67	93,33	93,33
8	93,33	93,33	73,33	8	80	80	93,33
9	93,33	86,67	73,33	9	73,33	80	86,67
10	86,67	80	73,33	10	66,67	80	80
11	86,67	80	73,33	11	53,33	80	73,33
12	86,67	80	60	12	53,33	80	73,33
13	86,67	80	60	13	53,33	80	73,33
14	86,67	80	60	14	53,33	80	73,33

Таблица 8 — Сравнение функций выживания с группой плацебо в опытах с двумя схемами применения препаратов после заражения мышей тремя штаммами вируса гриппа

Лечебно-профилактическая схема				Лечебная схема			
Штамм вируса	Препарат	Критерий Гехана-Уилкоксона, p -значение	Критерий Кокса-Мантеля, p -значение	Штамм вируса	Препарат	Критерий Гехана-Уилкоксона, p -значение	Критерий Кокса-Мантеля, p -значение
H5N8	Плацебо	—	—	H5N8	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	* 0,0380	* 0,0352		Осельтамивир	0,4407	0,3992
	АСД	0,2954	0,2865		АСД	* 0,0331	* 0,0478
H3N2	Плацебо	—	—	H3N2	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	**** <0,0001	**** <0,0001		Осельтамивир	**** <0,0001	**** <0,0001
	АСД	0,1896	0,0560		АСД	0,3146	0,3269
H5N2	Плацебо	—	—	H5N2	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	0,6549	0,6393		Осельтамивир	0,1989	0,1546
	АСД	0,0927	0,0992		АСД	0,2591	0,2580

Примечание: представленные значения P — результат применения тестов Гехана-Уилкоксона и Кокса-Мантеля. Значимость отличий: * — $p < 0,05$; **** — $p < 0,0001$.

Таблица 9 — Динамика гибели мышей Balb/c и показатели протективной активности препаратов в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа H5N8

Препарат	Схема применения	Особей в группе	Смертность по дням														Летальность, %	СПЖ, сут	Индекс защиты, %	p^*
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
Плацебо	Л/П	15								2	1	2				1	40,0	12,9	нд	нд
Осельтамивир		15									1						6,6	14,6	83,5	0,0035
АСД		15							1	2	1	4				1	60,0	11,7	—	0,2865
Плацебо	Л	15								1	1	1				1	26,7	13,7	нд	нд
Осельтамивир		15								1	1						13,3	14,1	50,2	0,3931
АСД		15								3	1	4		1			60,0	11,7	—	0,0554

Примечание: * — Критерий Кокса-Мантеля. СПЖ — средняя продолжительность жизни; нд — недоступно.

Таблица 10 — Динамика гибели мышей Balb/c и показатели протективной активности препаратов в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа H5N2

Препарат	Схема применения	Особей в группе	Смертность по дням														Летальность, %	СПЖ, сут	Индекс защиты, %	p^*
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
Плацебо	Л/П	15							1		1						13,3	14,1	нд	нд
Осельтамивир		15								1	1	1					20,0	13,8	—	0,6393
АСД		15				1		2	1					2			40,0	12,1	—	0,0992
Плацебо	Л	15			1			1	1	1	1	2					46,7	11,5	нд	нд
Осельтамивир		15							1	2							20,0	13,5	57,2	0,2284
АСД		15					1				1	1	1				26,7	13,3	42,8	0,3607

Примечание: * — Критерий Кокса-Мантеля. СПЖ — средняя продолжительность жизни; нд — недоступно.

Таблица 11 — Динамика гибели мышей Balb/c и показатели протективной активности препаратов в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа H3N2

Препарат	Схема применения	Особей в группе	Смертность по дням														Летальность, %	СПЖ, сут	Индекс защиты, %	p^*
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
Плацебо	Л/П	15					4	4		2	2	1	1				93,3	8,5	нд	нд
Осельтамивир		15															0	15,0	100,0	<0,0001
АСД		15					3	2	3								53,3	10,7	42,9	0,0560
Плацебо	Л	15						5	2		2	1	1				73,3	10,3	нд	нд
Осельтамивир		15															0	15,0	100,0	<0,0001
АСД		15						3	2	1				3			60,0	11,5	35,7	0,3269

Примечание: * — Критерий Кокса-Мантеля. СПЖ — средняя продолжительность жизни; нд — недоступно.

Таблица 12 — Значения титров вируса гриппа штаммов H5N8, H3N2, H5N2 для двух схем применения препаратов (n=6 для каждой группы)

Лечебно-профилактическая схема					Лечебная схема				
Штамм вируса	Препарат	M	SD	SEM	Штамм вируса	Препарат	M	SD	SEM
H5N8	Плацебо	3,917	2,311	0,943	H5N8	Плацебо	3,750	2,382	0,972
	Осельтамивир	2,417	2,084	0,851		Осельтамивир	3,500	2,000	0,817
	АСД	2,083	2,035	0,831		АСД	4,667	2,206	0,901
H5N2	Плацебо	6,750	0,689	0,281	H5N2	Плацебо	5,750	1,084	0,442
	Осельтамивир	6,333	0,408	0,167		Осельтамивир	5,833	0,983	0,401
	АСД	5,833	0,931	0,380		АСД	5,583	0,971	0,396
H3N2	Плацебо	7,500	0,000	0,000	H3N2	Плацебо	7,500	0,000	0,000
	Осельтамивир	6,250	0,274	1,429		Осельтамивир	4,167	2,523	1,030
	АСД	6,917	0,112	0,583		АСД	7,500	0,000	0,000

Примечание: представлены средние значения (M), среднеквадратические отклонения (SD) и стандартные ошибки среднего (SEM).

Таблица 13 – Значения титров вируса гриппа (штаммы H5N8, H3N2, H5N2), тест Шапиро-Уилка

Лечебно-профилактическая схема				Лечебная схема			
Штамм вируса	Препарат	W значение	p-значение	Штамм вируса	Препарат	W значение	p-значение
H5N8	Плацебо	0,9065	0,4140	H5N8	Плацебо	0,9551	0,7815
	Осельтамивир	0,8129	0,0765		Осельтамивир	0,9780	0,9410
	АСД	0,7732	* 0,0333		АСД	0,9805	0,9538
H5N2	Плацебо	0,8606	0,1912	H5N2	Плацебо	0,8672	0,2151
	Осельтамивир	0,8216	0,0911		Осельтамивир	0,9241	0,5353
	АСД	0,8616	0,1948		АСД	0,9124	0,4522
H3N2	Плацебо	—	—	H3N2	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	0,6827	** 0,0040		Осельтамивир	0,8381	0,1257
	АСД	0,4961	**** <0,0001		АСД	—	—

Примечание: проверка данных на нормальность, представлены значения W и P — результат применения теста Шапиро-Уилка. Значимость отличий: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$. “—” — расчёт невозможен, так как все значения в выборке одинаковы.

Таблица 14 — Значения титров вируса гриппа (штаммы H5N8, H3N2, H5N2), тест Манна-Уитни

Лечебно-профилактическая схема				Лечебная схема			
Штамм вируса	Препарат	U значение	p-значение	Штамм вируса	Препарат	U значение	p-значение
H5N8	Плацебо	—	—	H5N8	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	10	0,2381		Осельтамивир	17,50	0,9827
	АСД	8	0,1190		АСД	13,50	0,5238
H5N2	Плацебо	—	—	H5N2	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	11,50	0,3398		Осельтамивир	16,50	0,8658
	АСД	7	0,0887		АСД	16	0,8030
H3N2	Плацебо	—	—	H3N2	Плацебо	—	—
	Осельтамивир	0	** 0,0022		Осельтамивир	0	** 0,0022
	АСД	15	0,9999		АСД	18	0,9999

Примечание: результаты теста Манна-Уитни при сравнении препарата и плацебо для двух схем применения препаратов, представлены значения U и P. Значимость отличий: ** $p < 0,01$.

Для препарата АСД статистически значимые отличия от группы плацебо отмечались в случае вируса H5N8, при использовании по лечебной схеме, причем в сторону ухудшения инфекционного процесса.

Следует также отметить, что в группе,

зараженной вирусом H3N2 и получавшей препарат АСД по лечебно-профилактической схеме, значение p было пограничным (0,056 vs с 0,05), что свидетельствует о наличии выраженной тенденции к протективному действию препарата. Для вируса H5N2 также была отмечена тенденция

к снижению смертности в группе, получавшей препарат по лечебной схеме, хотя и не достигающей статистической достоверности.

Из данных, представленных в таблицах, видно, что положительные значения ИЗ для препарата АСД были отмечены в группах, зараженных вирусом H3N2 по обоим схемам применения и в группе, зараженной вирусом H5N2 по лечебной схеме.

Статистический анализ данных, полученных при измерении титров вирусов гриппа

Проведено исследование вирусной нагрузки в лёгочной ткани с помощью титрования на культуре клеток. Для каждого сочетания «штамм вируса — схема лечения — препарат» измерения производили в выборке из 6 животных. Средние значения измеренных титров вируса гриппа (штаммы H5N8, H3N2, H5N2) для лечебной и лечебно-профилактической схемы применения препаратов представлены на рисунке 4 и в таблице 12.

Была проведена проверка данных на соответствие нормальному закону распределения для того, чтобы обосновать выбор теста, выявляющего различия между группами измерений. Для проверки данных на нормальность применялся тест Шапиро-Уилка, результаты которого представлены в таблице 13.

Как видно из таблицы 13, при выбранном уровне значимости в 9 группах в данных наблюдаются отклонения от нормального распределения. Таким образом, параметрические тесты неприменимы, и для выявления различий между группами препаратов и группой плацебо мы применили U-критерий Манна-Уитни, результаты которого представлены в таблице 14.

Как видно из таблицы 14, при выбранном уровне значимости $\alpha=0,05$ в эксперименте обнаружены отличия между группами осельтамивир и плацебо в случае заражения вирусом H3N2 для обеих схем применения. Статистически значимого влияния препарата АСД на уровень вирусной нагрузки не отмечено ни для одного из исследованных вирусов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Грипп является одной из наиболее значимых инфекций в мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируются миллионы случаев заболевания, а летальность от осложнений может достигать 650 тыс. человек¹⁰. Сезонная вакцинация против гриппа является наиболее эффективным инструментом защиты от инфекции [29]. Однако вакцинопрофилактика гриппа имеет

ограничения и не всегда применима у пациентов из групп риска, к которым относят детей, лиц старше 60 лет, а также больных с хроническими патологиями, иммунодефицитными состояниями и аллергическими проявлениями [30]. Также у данных групп вакцинация может быть недостаточно эффективной [31].

В качестве дополнительной меры защиты в интервале между вакцинацией и формированием адекватного поствакцинального иммунного ответа, а также у лиц с противопоказаниями к вакцинации показано применение противовирусных препаратов [32]. Однако в последнее время наблюдается относительная устойчивость к некоторым традиционным противовирусным средствам, включая осельтамивир, занамивир, амантадин и римантадин. В связи с этим, критически важным является разработка новых стратегий и препаратов для эффективного контроля вирусной инфекции [31].

В ряде случаев эффективность лечения или профилактики гриппа может быть повышена при использовании комбинированной терапии, состоящей из уже имеющихся и/или новых противовирусных средств с различными механизмами действия [31]. Могут быть использованы этнофармакологические препараты, получаемые из различных растений или других природных ресурсов, которые потенциально способны уменьшить выраженность клинических симптомов и снизить риск осложнений гриппа и других респираторных инфекций [33]. Согласно данным ВОЗ, известно около 21 тыс. лекарственных растений, большинство из которых обладают иммуномодулирующим действием и имеют соответствующий терапевтический потенциал [34].

В исследованиях *in vivo* продемонстрированы протективные эффекты колавирона — биофлавоноида, выделенного из растения *Garcinia kola* Heckel (сем. клузиевые). Действуя как природный антиоксидант и противовоспалительное средство, колавирон способен ингибировать активность ацетилхолинэстеразы в гиппокампе и стриатуме у крыс [35]. В эксперименте на мышах было показано, что колавирон может задерживать появление клинических симптомов гриппа посредством механизма, который отличается от механизмов действия существующих препаратов против гриппа, но при этом тесно связан с антиоксидантным и иммуномодулирующим действием данного вещества [36]. Аналогично, было показано, что экстракт коры корней африканского баобаба (*Adansonia digitata* L.; сем. мальвовые) обладает противовирусной активностью против респираторного вируса птиц и может быть полезен для облегчения симптомов гриппа [37].

В данном исследовании была изучена протективное действие препарата АСД на модели

¹⁰ Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?sequence=18>

летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусами гриппа А. Препарат природного происхождения, антисептик-стимулятор Дорогова фракция-2 (АСД-Ф2) является продуктом высокотемпературной сухой возгонки мясокостной муки, который нашел широкое применение в ветеринарии при лечении животных и птицы от многочисленных заболеваний вирусной и микробной этиологии, в профилактике таких заболеваний, а также в повышении продуктивности крупного рогатого скота и птиц. АСД-Ф2 не имеет ни видовой, ни органной специфичности, т.к. возгонка обеспечивает постепенное расщепление органических веществ до низкомолекулярных компонентов, которые по своей структуре подобны метаболитам клеточного обмена. АСД-Ф2 оказывает многостороннее влияние на организм. Он интенсифицирует обмен веществ, ускоряет окислительные процессы, повышает резервную щелочность в крови, чем способствует нормализации обмена в тканях, улучшает процессы пищеварения, всасывания питательных веществ. Препарат вызывает улучшение функционального состояния механизмов естественной резистентности, усиливает процессы регенерации тканей, стимулирует иммуногенез, вследствие чего повышается сопротивляемость к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к возбудителям инфекционных заболеваний [38].

Ранее была продемонстрирована противовирусная активность лекарственных средств, содержащих АСД-Ф2, у мышей при инфекции, вызванной штаммом вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1), и у сирийских хомячков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [39], а в исследованиях *in vitro* зарегистрировали его противомикробное действие [40], в том числе и в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [41]. В настоящей работе также наблюдали положительные эффекты при использовании лекарственного средства, содержащего АСД-2, у мышей, инфицированных вирусом гриппа (штаммы H3N2 и H5N2). Несмотря на то, что влияния препарата на уровень вирусной нагрузки не выявлен, следует отметить тенденцию к улучшению выживаемости

мышей, инфицированных гриппом (штаммы H3N2 и H5N2), а также уменьшение потери массы тела на фоне применения исследуемого препарата. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о наличии у препарата противовирусных эффектов.

Ограничения исследования

В данном исследовании эффективность препарата не была изучена в отношении штаммов вируса гриппа H1N1. Также эффективность препарата изучалась на одном виде животных, что не исключает проявление других фармакологических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование протективной активности препарата АСД на модели летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусами гриппа A A/common duck/Uvs Nuur lake/26/2016 (H5N8), A/Duck/Potsdam/1402-6/86 (H5N2), A/Aichi/2/68, у мышей Balb/c при лечебно-профилактической и лечебной схемах применения. В ходе экспериментов оценена динамика гибели и изменения весовых показателей животных в ходе патологического процесса, а также вирусная нагрузка в ткани лёгких на 3 сут после инфицирования.

В отношении вируса гриппа H3N2 отмечено улучшение динамики снижения веса зараженных животных при использовании по лечебно-профилактической схеме. Снижение летальности наблюдалось при обеих схемах применения, но более ярко было выражено для лечебно-профилактической схемы.

Для вируса гриппа H5N2 эффективность препарата была менее выражена, однако протективный эффект также отмечался при использовании по лечебной схеме.

Таким образом, на основе полученных данных можно сделать вывод о том, что препарат АСД обладает протективным эффектом в отношении вируса гриппа *in vivo*, причем эффект зависит от подтипа вируса и наиболее выражен для штамма H3N2.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке ООО «АВЗ ФАРМ» (Россия). Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Енгашев, О.А. Дорогова, Е.С. Енгашева — разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение текста статьи; И.Ю. Меркулова — обработка данных, написание 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. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Шипилов М.В. Вакцинация от гриппа как компонент эпидемиологического контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 73–81. DOI: 10.33029/2305-3496-2025-14-2-73-81
2. Костинов М.П., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Настаева Н.Ю. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 90–99. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
3. Demicheli V., Jeggason T., Ferroni E., Rivetti A., Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 2018, No. 2. – P. CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6
4. Treanor J.J. CLINICAL PRACTICE. Influenza Vaccination // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, No. 13. – P. 1261–1268. DOI: 10.1056/NEJMcpr1512870
5. Wiselka M. Influenza: diagnosis, management, and prophylaxis // *BMJ.* – 1994. – Vol. 308, No. 6940. – P. 1341–1345. DOI: 10.1136/bmj.308.6940.1341
6. Lafond K.E., Porter R.M., Whaley M.J., Suizan Z., Ran Z., Aleem M.A., Thapa B., Sar B., Proschle V.S., Peng Z., Feng L., Coulbaly D., Nkwembe E., Olmedo A., Ampofo W., Saha S., Chadha M., Mangiri A., Setiawaty V., Ali S.S., Chaves S.S., Otorbaeva D., Keosavanh O., Saleh M., Ho A., Alexander B., Oumzil H., Baral K.P., Huang Q.S., Adebayo A.A., Al-Abaidani I., von Horoch M., Cohen C., Tempia S., Mmbaga V., Chittaganpitch M., Casal M., Dang D.A., Couto P., Nair H., Bresee J.S., Olsen S.J., Azziz-Baumgartner E., Nuorti J.P., Widdowson M.A.; Global Respiratory Hospitalizations–Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18, No. 3. – P. e1003550. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003550
7. Ruf B.R., Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children // *Eur J Pediatr.* – 2014. – Vol. 173, No. 3. – P. 265–276. DOI: 10.1007/s00431-013-2023-6
8. Fraaij P.L.A., Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, No. 43. – P. 7524–7528. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.010
9. Lafond K.E., Nair H., Rasooly M.H., Valente F., Booy R., Rahman M., Kitsutani P., Yu H., Guzman G., Coulbaly D., Armero J., Jima D., Howie S.R., Ampofo W., Mena R., Chadha M., Sampurno O.D., Emukule G.O., Nurmatov Z., Corwin A., Heraud J.M., Noyola D.E., Cojocar R., Nymadawa P., Barakat A., Adedeji A., von Horoch M., Olveda R., Nyatanyi T., Venter M., Mmbaga V., Chittaganpitch M., Nguyen T.H., Theo A., Whaley M., Azziz-Baumgartner E., Bresee J., Campbell H., Widdowson M.A.; Global Respiratory Hospitalizations–Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13, No. 3. – P. e1001977. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001977. Erratum in: *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13, No. 6. – P. e1002060. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002060
10. Nair H., Brooks W.A., Katz M., Roca A., Berkley J.A., Madhi S.A., Simmerman J.M., Gordon A., Sato M., Howie S., Krishnan A., Ope M., Lindblade K.A., Carosone-Link P., Lucero M., Ochieng W., Kamimoto L., Dueger E., Bhat N., Vong S., Theodoratou E., Chittaganpitch M., Chimah O., Balmaseda A., Buchy P., Harris E., Evans V., Katayose M., Gaur B., O'Callaghan-Gordo C., Goswami D., Arvelo W., Venter M., Briese T., Tokarz R., Widdowson M.A., Mounts A.W., Breiman R.F., Feikin D.R., Klugman K.P., Olsen S.J., Gessner B.D., Wright P.F., Rudan I., Broor S., Simões E.A., Campbell H. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, No. 9807. – P. 1917–1930. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9
11. Gill P.J., Ashdown H.F., Wang K., Heneghan C., Roberts N.W., Harnden A., Mallett S. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3, No. 2. – P. 139–149. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70252-8 Erratum in: *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3, No. 2. – P. e3. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70312-1
12. Prada G.I., Băjenaru O.L., Chelu G.C., Matei-Lincă C.M., Nuță C.R., Moscu S.G. Protecting the elderly from influenza in the context of immune system senescence. Elderly aged 65 and over are vulnerable to influenza and its associated complications: Position paper by the Romanian Society of Gerontology and Geriatrics // *J Med Life.* – 2024. – Vol. 17, No. 7. – P. 746–754. DOI: 10.25122/jml-2024-0274
13. Gong E.Y. Antiviral methods and protocols. 2nd ed. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, 2013. – 452 p. DOI: 10.1007/978-1-62703-484-5
14. Donis R.O.; Influenza Cell Culture Working Group; Davis C.T., Foust A., Hossain M.J., Johnson A., Klimov A., Loughlin R., Xu X., Tsai T., Blayer S., Trusheim H., Colegate T., Fox J., Taylor B., Hussain A., Barr I., Baas C., Louwerens J., Geuns E., Lee M.S., Venhuizen O., Neumeier E., Ziegler T. Performance characteristics of qualified cell lines for isolation and propagation of influenza viruses for vaccine manufacturing // *Vaccine.* – 2014. – Vol. 32, No. 48. – P. 6583–6590. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.045
15. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S., Barbarash R., Bettis R., Riff D., Singh S., Kinnersley N., Ward P., Mills R.G. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283, No. 8. – P. 1016–1024. DOI: 10.1001/jama.283.8.1016
16. McClellan K., Perry C.M. Oseltamivir: a review of its use in influenza // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, No. 2. – P. 263–283. DOI: 10.2165/00003495-200161020-00011 Erratum in: *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, No. 6. – P. 775.
17. Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., Monto A.S. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, No. 9979. – P. 1729–1737. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1 Erratum in: *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, No. 9979. – P. 1728. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60892-3 Erratum in: *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, No. 9979. – P. 1728. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60893-5
18. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J., Spencer E.A., Onakpoya I., Mahtani K.R., Nuan D., Howick J., Heneghan C.J. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 2014, No. 4. – P. CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4
19. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints // *Am J Epidemiol.* – 1938. – Vol. 27, No. 3. – P. 493–497. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a118408
20. Bland J.M., Altman D.G. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method) // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317, No. 7172. – P. 1572. DOI: 10.1136/bmj.317.7172.1572
21. Etikan I., Bukirova K., Yuvali M. Choosing statistical

- tests for survival analysis // *Biometrics & Biostatistics International Journal*. – 2018. – Vol. 7. – No. 5. – P. 477–481. DOI:10.15406/BBIJ.2018.07.00249
22. Shapiro S.S., Francia R.S. An approximate analysis of variance test for normality // *Journal of the American Statistical Association*. – 1972. – Vol. 67, No. 337. – P. 215–216. DOI: 10.1080/01621459.1972.10481232
 23. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality (complete samples) // *Biometrika*. – 1965. – Vol. 52, No. 3/4. – P. 591–611. DOI: 10.2307/2333709
 24. Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other // *Ann. Math. Statist.* – 1947. – Vol. 18, No. 1. – P. 50–60. DOI: 10.1214/aoms/1177730491
 25. Смирнов В.С., Гаршина А.В., Гусева В.М., Калинина Н.А., Штро А.А., Беляевская С.В., Аникин В.Б., Зарубаев В.В. Противовирусная активность комплекса глицирризиновой кислота-глутамил-триптофан при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной озельтамивиростойчивым штаммом вируса // *Вопросы вирусологии*. – 2013. – Т. 58, № 5. – С. 19–26. EDN: RGQWPD
 26. Зарубаев В.В., Васильева С.В., Есаулкова Я.Л., Гаршина А.В., Вепринцева В.М., Галочкина А.В., Процак Е.С., Теселкин И.В., Морковник А.С., Диваева Л.Н., Лаврентьева И.Н. Протективная активность новых производных бензимидазола при экспериментальной гриппозной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 195–200. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-195-200
 27. Kirk N.M., Liang Y., Ly H. Comparative Pathology of Animal Models for Influenza A Virus Infection // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 35. DOI: 10.3390/pathogens13010035
 28. Bouvier N.M., Lowen A.C. Animal Models for Influenza Virus Pathogenesis and Transmission // *Viruses*. – 2010. – Vol. 2, No. 8. – P. 1530–1563. DOI: 10.3390/v20801530
 29. Solomon D.A. Seasonal influenza vaccination // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, No. 13. – P. 1362. DOI: 10.1001/jama.2020.14772
 30. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // *РМЖ. Медицинское Обозрение*. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 211–215. EDN: UBGUKH
 31. Meseko C. Sanicas M., Asha K., Sulaiman L., Kumar B. Antiviral options and therapeutics against influenza: history, latest developments and future prospects // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1269344. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1269344
 32. Aoki F.Y., Allen U.D., Mubareka S., Papenburg J., Stiver H.G., Evans G.A. Use of antiviral drugs for seasonal influenza: Foundation document for practitioners-Update 2019 // *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* – Vol. 4, No. 2. – P. 60–82. DOI: 10.3138/jammi.2019.02.08
 33. Amber R., Adnan M., Tariq A., Mussarat S. A review on antiviral activity of the Himalayan medicinal plants traditionally used to treat bronchitis and related symptoms // *J Pharm Pharmacol.* – 2016. – Vol. 69, No. 2. – P. 109–122. DOI: 10.1111/jphp.12669
 34. Mahima, Rahal A., Deb R., Latheef S.K., Abdul Samad H., Tiwari R., Verma A.K., Kumar A., Dhama K. Immunomodulatory and therapeutic potentials of herbal, traditional/indigenous and ethnoveterinary medicines // *Pak J Biol Sci.* – 2012. – Vol. 15, No. 16. – P. 754–774. DOI: 10.3923/pjbs.2012.754.774
 35. Ijomone O.M., Obi A.U. Kolaviron, isolated from *Garcinia kola*, inhibits acetylcholinesterase activities in the hippocampus and striatum of wistar rats // *Ann Neurosci.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 42–46. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.200203
 36. Awogbindin I.O., Olaleye D.O., Farombi E.O. Kolaviron improves morbidity and suppresses mortality by mitigating oxido-inflammation in BALB/c mice infected with influenza virus // *Viral Immunol.* – 2015. – Vol. 28, No. 7. – P. 367–377. DOI: 10.1089/vim.2015.0013
 37. Sulaiman L.K., Oladele O.A., Shittu I.A., Emikpe B.O., Oladokun A.T., Meseko C.A. In-ovo evaluation of the antiviral activity of methanolic root-bark extract of the African Baobab (*Adansonia digitata* Lin) // *African journal of Biotechnology*. – 2011. – Vol. 10, No. 20. – P. 4256–4258. DOI: 10.5897/AJB10.2225
 38. Енгашев С.В., Сидорин Д.Н., Рогова Н.В., Ремизова Н.Ю., Енгашева И.В. Патент № 2494750 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/12. Способ получения стабилизированной формы антисептика-стимулятора Дорогова – фракции 2 (АСД-2): № 2012125647/15: заявл. 20.06.2012: опубл. 10.10.2013; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита». EDN: ASPHZO.
 39. Кукес В.Г., Енгашев С.В., Гребенникова Т.В., Енгашева Е.С., Дорогова О.А. Патент № 2796748 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/32, А61Р 31/12, А61Р 31/14. Средство, обладающее противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А и SARS-CoV-2: № 2022116189: заявл. 16.06.2022: опубл. 29.05.2023; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита». EDN: KIUPDM.
 40. Енгашев С.В., Кукес В.Г., Поддубиков А.В., Сидоров Н.Г., Парфенова О.К., Леонова А.Ю., Дорогова О.А. Оценка противомикробной активности АСД-2Ф // *Инфекционные болезни*. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 104–108. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-104-108
 41. Енгашев С.В., Кукес В.Г., Поддубиков А.В., Сидоров Н.Г., Леонова А.Ю., Парфенова О.К., Газданова А.А., Дорогова О.А. Изучение влияния «Антисептика стимулятора Дорогова» (АСД 2Б-капли) на рост штамма *Mycobacterium tuberculosis* // *Человек и его здоровье*. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 88–92. DOI: 10.21626/vestnik/2023-4/08

АВТОРЫ

Енгашев Сергей Владимирович — доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-7230-0374. E-mail: sengashev@vetmag.ru.

Дорогова Ольга Алексеевна — научный эксперт, общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита». ORCID ID: 0009-0005-4105-953X. E-mail: oa_dorogova@mail.ru

Енгашева Екатерина Сергеевна — доктор ветеринарных наук, директор по науке, ООО «Научно-внедренческий центр Агроветзащита». ORCID ID: 0000-0002-4808-8799. E-mail: kengasheva@vetmag.ru

Меркулова Ирина Юрьевна — ассистент кафедры внутренних болезней, медицинский университет «Реавиз». ORCID ID: 0000-0001-5849-1891. E-mail: irina@merkulovamed.ru

УДК 614.27:615.252.349.7+364.65:364.05-470.630



Анализ льготного лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Ставропольском крае

Р.И. Ягудина¹, О.Л. Листова²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

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

² Министерство здравоохранения Ставропольского края,

Россия, 355000, г. Ставрополь, ул. Маршала Жукова, д. 42/311

E-mail: olglistova@yandex.ru

Получена 31.03.2025

После рецензирования 15.07.2025

Принята к печати 16.09.2025

Цель. Изучение количественных характеристик реализации лекарственного обеспечения льготополучателей с сахарным диабетом (СД) в Ставропольском крае в период с 2020 по 2024 г.

Материалы и методы. Нормативную правовую основу исследования составили законодательные акты федерального и регионального уровней по организации льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО). Клинико-эпидемиологический мониторинг СД проведён по данным Государственного регистра СД по Ставропольскому краю, данных ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», а также отчётов органов исполнительной власти.

Результаты. По данным клинико-эпидемиологического мониторинга СД РФ в 2024 году распространённость СД в Ставропольском крае не превышала среднероссийских показателей (рейтинг 36). Отмечено снижение федеральных и увеличение численности региональных льготополучателей (с преобладанием СД II типа). Выявлены 10 муниципальных образований, в которых проживает около 60% пациентов с СД. Терапия больных СД I типа основана на инсулинотерапии для 100% пациентов. Терапия больных СД II типа включает применение инсулинов для 14140 (20,63%) пациентов, таблетированных сахароснижающих средств для 53404 (77,88%) пациентов и коррективы питания для 1025 (1,49%) человек. С 2024 года в соответствии с изменениями в законодательстве Ставропольского края все больные СД обеспечиваются из единого источника средств краевого бюджета, за исключением федеральных льготополучателей г. Лермонтова, обеспечиваемых за счёт средств программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Представлена структура затрат федерального и регионального бюджетов на закупку средств для терапии СД. Показана динамика роста затрат на одного льготополучателя с СД. Следует отметить, что в 2024 году произошло выравнивание сумм затрат на одного федерального и регионального льготополучателя.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы другими исследователями для выработки организационных решений по повышению доступности лекарственного обеспечения для льготополучателей с СД как в Ставропольском крае, так и в других субъектах Российской Федерации.

Ключевые слова: сахарный диабет; региональное лекарственное обеспечение; обеспечение необходимыми лекарственными средствами; Ставропольский край

Список сокращений: СД — сахарный диабет; СЗЗ — социально значимые заболевания; ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение; РЛО — региональное лекарственное обеспечение; ЛП — лекарственные препараты; ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами; ССП — сахароснижающие препараты; СНМГ — система непрерывного мониторинга глюкозы.

Для цитирования: Р.И. Ягудина, О.Л. Листова. Анализ льготного лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Ставропольском крае. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):403-414. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-403-414

© Р.И. Ягудина, О.Л. Листова, 2025

For citation: R.I. Yagudina, O.L. Listova. Analysis of preferential drug provision for patients with diabetes mellitus in the Stavropol Region. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):403-414. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-403-414

Analysis of preferential drug provision for patients with diabetes mellitus in the Stavropol Region

R.I. Yagudina¹, O.L. Listova²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskaya Str., Bldg 2, Moscow, Russia, 1199918

² Ministry of Health of the Stavropol Territory,
42/311 Marshal Zhukov Str., Stavropol, Russia, 355000

E-mail: olglistova@yandex.ru

Received 31 March 2025

After peer review 15 July 2025

Accepted 16 Sep 2025

The aim. To study the quantitative characteristics of the implementation of drug provision for beneficiaries with diabetes mellitus (DM) in the Stavropol Region in the period from 2020 to 2024.

Materials and methods. The regulatory legal basis of the study was made up of legislative acts of the federal and regional levels on the organization of preferential drug provision (PDP). Clinical and epidemiological monitoring of DM was carried out according to the data of the State Register of DM for the Stavropol Region, data from the Regional Endocrinological Dispensary (Stavropol Region, Russia), as well as reports from executive authorities.

Results. According to the clinical and epidemiological monitoring of DM in the Russian Federation in 2024, the prevalence of DM in the Stavropol Region did not exceed the average Russian indicators (rating 36). A decrease in the number of federal beneficiaries and an increase in the number of regional beneficiaries (with a predominance of DM type II) was noted. 10 municipalities where about 60% of patients with DM live were identified. Therapy for patients with DM type I is based on insulin therapy for 100% of patients. Therapy for patients with DM type II includes the use of insulin for 14,140 (20.63%) patients, oral hypoglycemic agents for 53,404 (77.88%) patients, and dietary adjustments for 1,025 (1.49%) people. Since 2024, in accordance with changes in the legislation of the Stavropol Region, all patients with DM are provided from general funds of the regional budget, with the exception of federal beneficiaries in Lermontov, who are provided at the expense of the program for the provision of necessary medicines (PNMs). The structure of expenditures from the federal and regional budgets for the purchase of funds for the treatment of DM is presented. The dynamics of the growth of expenses per one beneficiary with DM is shown. It should be noted that in 2024 there was an equalization of the amount of expenses per one federal and regional beneficiary.

Conclusion. The results obtained can be used by other researchers to take solutions to improve the availability of drug provision for beneficiaries with DM both in the Stavropol Region and in other subjects of the Russian Federation.

Keywords: diabetes mellitus; regional drug provision; provision of necessary medicines; Stavropol Region

Abbreviations: DM — diabetes mellitus; SSDs — socially significant diseases; PDP — preferential drug provision; RDP — regional drug provision; VED — list of vital and essential drugs; PNM — provision of necessary medicines; SLDs — sugar-lowering drugs; CGM — continuous glucose monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) относится к хроническим метаболическим заболеваниям, которые характеризуются высоким уровнем распространённости [1–3] и приводят к значительному ухудшению состояния и физических способностей человека, инвалидизации, а также высоким затратами на лечение [4, 5]. СД (по МКБ-10 код заболеваний E10–E14), постановлением Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г. отнесено к социально значимым заболеваниям (СЗЗ)¹. СЗЗ заболевания поражают население трудоспособного возраста, приводят к ухудшению состояния больного, ограничению его физических возможностей и к потере временной

нетрудоспособности [6–8]. Все это наносит существенный социально экономический ущерб государству [9, 10].

В соответствии с федеральным законом № 323-ФЗ² для гражданина, страдающего СЗЗ, в том числе СД, установлены меры социальной поддержки при получении всех видов медицинской помощи: он имеет право на бесплатное диагностирование заболевания, наблюдение специалистом за состоянием здоровья в течении всего периода течения заболевания. На амбулаторном этапе лечения больные СД имеют право на получение лекарственных препаратов (ЛП) в рамках федерального и регионального льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) [11–13].

¹ Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (редакция от 31.01.2020; действует с 11.02.2020). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=356130>

² Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изменениями и дополнениями): (ред. от 26.09.2024). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/

В настоящее время категории граждан, имеющие право на ЛЛО за счет федерального бюджета (федеральные льготополучатели), определены федеральным законом от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»³. При стойких нарушениях функций организма, связанных с продолжительностью течения заболевания СД или тяжёлыми состояниями вследствие гипогликемий, кетоацидоза, нейропатий и др., может быть установлена инвалидность как ребенку в возрасте до 18 лет, так и гражданину в возрасте 18 лет и старше^{4, 5}. Такие лица имеют право на набор социальных услуг, получение необходимых ЛП, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), сформированный распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (редакция от 15.01.2025 г.)^{6, 7, 8}.

Гражданин с диагностированным СД в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 г. № 890 имеет право на лекарственное обеспечение за счет средств регионального бюджета⁹, обеспечение ЛП так же осуществляется в объёме перечня ЖНВЛП.

³ Федеральный закон от 17.07.1999 года № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (редакция от 29.05.2024 – действует с 01.07.2024). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=473694>

⁴ Федеральный закон от 24.11.1995 № 181-ФЗ (ред. от 29.10.2024) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=475963>

⁵ Письмо Министерства труда и социальной защиты РФ от 22 февраля 2020 г. № 7222.ФБ.77/2020 «О направлении разъяснений по вопросу проведения медико-социальной экспертизы по достижении возраста 18 лет гражданам с инсулинзависимым сахарным диабетом, которым устанавливалась категория «ребенок-инвалид». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73564214/>

⁶ Распоряжение Правительства РФ от 15.01.2025 № 10-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://1glv.ru/#/document/97/527333/>

⁷ Федеральный закон от 13.07.2020 № 206-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам обеспечения граждан лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания» (редакция от 10.07.2023; действует с 01.01.2024). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=457204>

⁸ Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.07.2024 г. № 25-1/3081600-7932 «Об обеспечении лекарственными препаратами». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/409230040/>

⁹ Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61472>

В тоже время, при отказе от набора социальных услуг, гражданин сохраняет право на лекарственное обеспечение за счет средств регионального бюджета. Наблюдается некоторая юридическая коллизия в отношении дублирования прав на ЛЛО больных с СД, имеющих права получения ЛП за счет федерального и регионального бюджетов. Это налагает ответственность на органы управления здравоохранением в организации обеспечения ЛП такой категории пациентов, и рациональности использования выделенного бюджета в целях предопределения доступности лекарственного обеспечения [14–16].

Рост численности пациентов с СД, которые пожизненно принимают ЛП, увеличивает затраты федерального и регионального бюджетов на ЛЛО данной категории льготополучателей, способствует формированию региональных особенностей в ЛЛО данной категории пациентов и закреплении положений в региональных нормативных документах по лекарственному обеспечению больных СД [17–19]. При этом рациональное использование выделенных бюджетных средств способствует обеспечению доступности ЛП для данной категории пациентов [20–22].

Контент-анализ нормативной документации, ставшей основой организации лекарственного обеспечения граждан с СД в Ставропольском крае, показал, что наряду с федеральными нормативными актами и территориальной программой государственных гарантий¹⁰, в субъекте приняты и действуют региональные нормативные акты по мерам социальной поддержки лиц с социально значимыми заболеваниями¹¹, а также краевая программа «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края», утверждённая Постановлением Правительства Ставропольского края¹².

Для рационального распределения денежных ресурсов и оптимизации ЛЛО больных СД были внесены изменения в региональное законодательство в части наделения органов

¹⁰ Постановление Правительства Ставропольского края от 27.12.2024 года № 784-п «Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Ставропольского края на 2025 год и плановый период 2026 и 2027 годов». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/2600202412280005>

¹¹ Постановление Правительства Ставропольского края от 02.12.2021 г. № 625-п «О внесении изменений в постановление Правительства Ставропольского края от 19 апреля 2006 г. № 49-п «Об организации предоставления мер социальной поддержки гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями, и гражданам, страдающим заболеваниями, представляющими опасность для окружающих». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mz26.ru/activity/sub-52/>

¹² Постановление Правительства Ставропольского края от 26.04.2024 г. № 230-п «Об утверждении краевой программы «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://stav-pravo.ru/postanovlenie/2024/04/26/n-230-p/>

местного самоуправления отдельными государственными полномочиями. Так, закон Ставропольского края от 15.02.2013 г. № 10-кз «О наделении органов местного самоуправления городского округа Ставропольского края г. Лермонтов отдельными государственными полномочиями Ставропольского края в сфере охраны здоровья граждан» наделил органы местного самоуправления государственными полномочиями в сфере охраны здоровья граждан по предоставлению мер социальной поддержки¹³. В связи с этим, по действующему региональному законодательству произошло перераспределение финансирования лекарственного обеспечения льготополучателей с СД. С 2024 года обеспечение льготополучателей с СД осуществляется из единого источника — все региональные льготополучатели с СД и пациенты, отказавшиеся от набора социальных услуг, обеспечиваются ЛС из средств регионального бюджета, а пациенты, с группой инвалидности, проживающие в г. Лермонтов, обеспечиваются всеми необходимыми лекарственными средствами за счет федерального бюджета по программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

Краевой программой утверждены целевые показатели (индикаторы) программы, достижение которых способствует улучшению медицинской и лекарственной помощи больным с СД, снижению уровня осложнений заболевания и повышению качества жизни пациентов. Изучение эпидемиологической ситуации по СД в Ставропольском крае указывает на актуальность организации лекарственного обеспечения пациентов с сахарным диабетом в рамках государственной социальной помощи в Ставропольском крае, как за счет федерального, так и регионального бюджетов. В связи с этим мониторинг организации лекарственного обеспечения пациентов с СД позволяет провести оценку выполнения поставленных задач.

ЦЕЛЬЮ данного исследования было изучение потребления сахароснижающих препаратов при реализации льготного лекарственного обеспечения пациентов, страдающих сахарным диабетом, в Ставропольском крае.

Были определены и решены следующие задачи:

1. Проанализировать данные по распространённости заболевания СД в Ставропольском крае;

2. Провести оценку динамики численности федеральных и региональных льготополучателей с заболеванием СД, выделить муниципальные образования, городские округа с наибольшим количеством льготополучателей с СД,
3. Изучить структуру расходования бюджета, направленного на закупку средств для терапии СД в Ставропольском крае,
4. Определить структуру потребления сахароснижающих средств льготополучателями с СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нормативную базу исследования составляли законодательные акты Российской Федерации и Ставропольского края по ЛЛО больных СД, которые получали с использованием справочной правовой системы «Консультант Плюс»¹⁴, официального сайта Минздрава Ставропольского края¹⁵, предоставляющих актуальную нормативную документацию. Для структурирования и систематизации полученных данных был использован контент-анализ, позволяющий определить принципы и параметры ЛЛО на территории Ставропольского края.

Источником информации о численности пациентов с СД служили Государственный регистр сахарного диабета по Ставропольскому краю¹⁶, как интерактивный отчет по количеству пациентов с СД I и II типов, материалы ежегодных докладов ГБУЗ Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер» о реализации Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» и отчетные материалы по реализации льготного лекарственного обеспечения, а также Государственный реестр лекарственных средств¹⁷.

Использованы методы ретроспективного анализа для изучения динамики и изменения показателей по численности пациентов с заболеванием СД, включая федеральных и региональных льготополучателей; расходования бюджетных средств на закупку ЛП для ЛЛО за период 2020–2024 гг.; ранжирования количественных показателей численности льготополучателей по муниципальным и городским округам и выделения округов с наибольшей численностью льготополучателей;

¹⁴ Справочная правовая система «Консультант Плюс». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.consultant.ru/>

¹⁵ Министерство здравоохранения Ставропольского края. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mz26.ru/>

¹⁶ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга эндокринопатий на территории Российской Федерации. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diaregistry.ru/>

¹⁷ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации: – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

¹³ Закон Ставропольского края от 15.02.2013 года № 10-кз «О наделении органов местного самоуправления городского округа Ставропольского края города Лермонтова отдельными государственными полномочиями Ставропольского края в сфере охраны здоровья граждан» (с изменениями на 28.04.2023 года) (в ред. Законов Ставропольского края от 15.11.2013 № 100-кз, от 28.04.2023 № 39-кз). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/27130578/?ysclid=m7su9nr93980718211>

сравнительного анализа отдельных групповых и внутригрупповых показателей; графического анализа для визуализации изменения показателей в анализируемом периоде. Изучение динамики изменения показателей численности льготополучателей, затрат краевого и федерального бюджетов на ЛЛО, затрат на одного льготополучателя проведено на основе расчета темпов изменения. Изучение структуры потребления сахароснижающих препаратов (ССП) по видам терапии и в зависимости от вида СД проведено по данным Государственного регистра СД по Ставропольскому краю за 2024 г. Для работы с цифровыми данными были использованы электронные таблицы MS Excel 2021 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-эпидемиологический мониторинг СД в Российской Федерации осуществляется посредством Государственного регистра СД, методологическим и организационным центром которого является ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, который способствует проведению медико-статистических наблюдений. Единая система мониторинга СД на основе «Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ» позволяет на национальном уровне получить информацию о факторах риска, эпидемиологической и клинической картине СД, использования ЛП и современных технологий контроля за уровнем гликемии, оценить эффективность реализации программ и скоординировать работу всех звеньев здравоохранения на уровне любого субъекта РФ [23–25].

По состоянию на 01.01.2024 г. проведена выкопировка данных о численности больных СД по РФ и Ставропольскому краю (табл. 1).

Представленные данные показывают, что распространённость СД в Ставропольском крае на 100 тыс. населения ниже среднероссийских показателей, но, тем не менее, численность пациентов с СД большая. Опубликованный итоговый рейтинг регионов по СД показал, что Ставропольский край в 2024 г. из всех субъектов РФ занимал 36 место в рейтинге, в 2023 г. этот показатель составлял 41, что свидетельствует о росте заболеваемости¹⁸

На основании данных Государственного регистра СД по Ставропольскому краю и данных ГБУЗ Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер» проведён анализ численности больных СД с выделением групп граждан, имеющих право на ЛЛО (табл. 2).

Представленные в таблице 2 данные указывают на незначительное снижение численности больных с установленным диагнозом СД (снижение на 2990 человек — -3,52%), при этом количество таких пациентов достигло к 2024 г. 81827 человек. В анализируемом периоде численность федеральных льготополучателей уменьшилась на 4246 человека (29,72%), а региональных, наоборот, возросла на 13992 чел. При этом незначительное их уменьшение к 2022 г. сменилось ростом — с 61670 чел. в 2022 до 77856 в 2024 г. Льготополучатели до 14 лет составляли около 1,5% от общего числа — их численность возросла с 929 чел. в 2020 г. до 1172 чел. в 2024 г.

При изучении структуры заболеваемости СД среди льготополучателей было установлено преобладание пациентов с СД II типа, удельный вес которых превышал 90,0% (93,95% в 2024 г.)

В Ставропольском крае выделено 33 муниципальных и городских округа¹⁹, в которых зарегистрировано разное количество льготополучателей, на основании данных о их численности было проведено ранжирование муниципальных образований с позиции убывания численности проживающих льготополучателей (Рис. 1).

Группировка муниципальных образований по численности льготополучателей позволила выделить территории с наибольшей численностью льготополучателей, в 10 (30,3%) муниципальных и городских округах зарегистрировано практически около 60% льготополучателей. Наибольшее количество зарегистрировано в г. Ставрополе, Шпаковском округе, г. Невинномысске, Георгиевском городском округе и др. Выделенные муниципальные образования являются приоритетными для изучения в дальнейшем организации ЛЛО, что позволит выстроить более эффективную лекарственную маршрутизацию этой группы пациентов. В то же время и на территориях с наименьшим количеством льготополучателей с СД (Туркменский, Арзгирский, Степновский и Новоселицкий муниципальные округа) формирование наиболее приемлемых путей лекарственной маршрутизации пациентов является важной задачей для органов управления здравоохранением края.

Лекарственное обеспечение пациентов с СД осуществляется из федерального и краевого бюджетов. Изучение динамики финансирования лекарственного обеспечения позволило определить тенденцию изменения показателей (табл. 3).

¹⁸ База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

¹⁹ Постановление Правительства Ставропольского края от 04.05.2006 г. № 63-п «Об утверждении Реестра административно-территориальных единиц и территориальных единиц Ставропольского края (с изменениями на 31 июля 2024 года)». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/461505266>

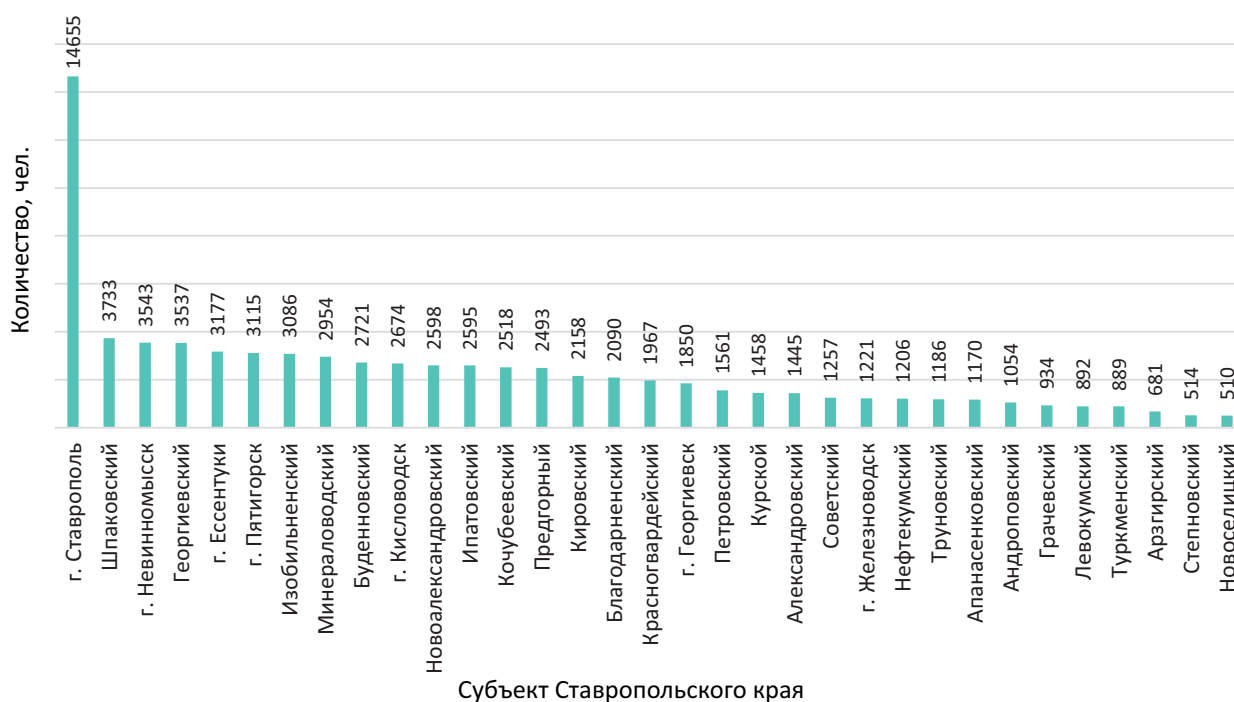


Рисунок 1 – Ранжирование численности льготополучателей по муниципальным и городским округам края по состоянию на 2024 год.

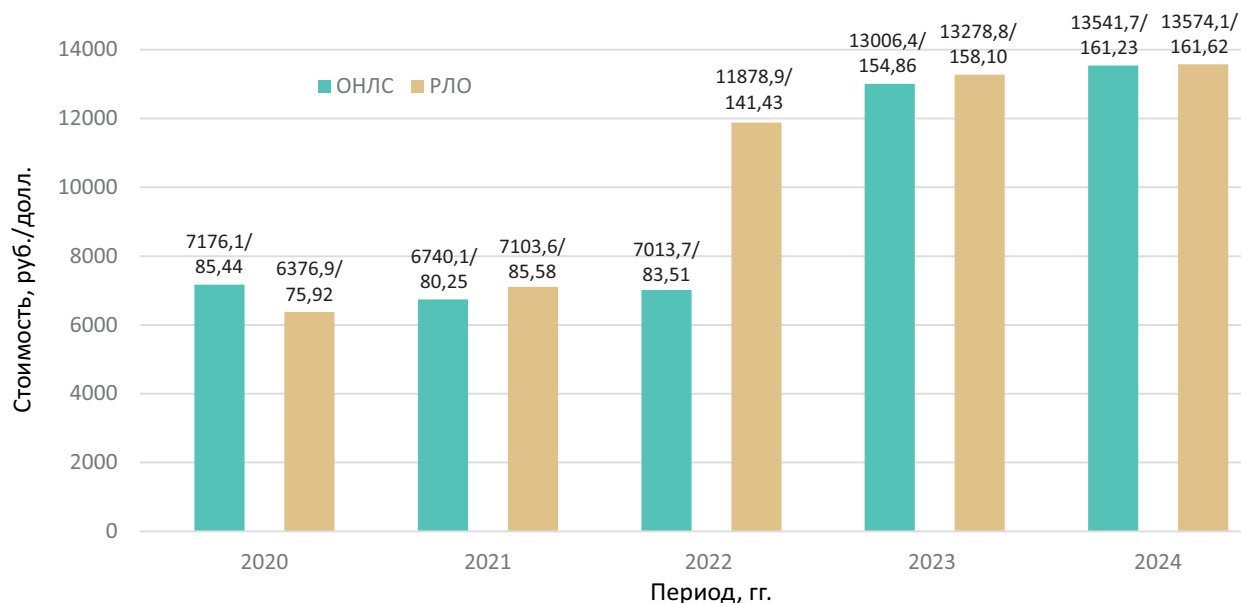


Рисунок 2 — Затраты на одного льготополучателя с сахарным диабетом.

Примечание: РЛО — региональное лекарственное обеспечение; ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

Таблица 1 – Численность больных СД на 01.01.2024 г. по данным Государственного регистра сахарного диабета по Ставропольскому краю

Регион	Количество человек	Распространённость на 100 тыс. населения
Сахарный диабет I типа		
Российская Федерация	290700	194,2
Ставропольский край	4391	152,2
Сахарный диабет II типа		
Российская Федерация	4805659	3211,2
Ставропольский край	73124	2533,9

Таблица 2 — Динамика численности больных сахарным диабетом в Ставропольском крае

Показатель	Годы					Результат сравнения, 2020/2024
	2020	2021	2022	2023	2024	
Всего больных СД, чел.	84817	84711	82224	81182	81827	-2990
Темп изменения, %	–	99,88	97,06	98,73	100,79	96,47 (-3,52)
Федеральные льготополучатели с заболеванием СД, чел.	14287	13981	13450	13312	10041	-4246
Темп изменения, %	–	97,86	96,20	98,97	75,43	70,28 (-29,72)
Региональные льготополучатели с заболеванием СД, чел.	63864	63485	61670	62173	77856	+13992
Темп изменения, %		99,41	97,14	100,82	122,25	121,91 (+21,91)
Льготополучатели «категория дети», чел.	929	1109	1111	1095	1172	+243
Уд. вес в общей численности льготополучателей, %	1,19	1,43	1,49	1,45	1,43	+0,24

Примечание: СД — сахарный диабет.

Таблица 3 — Затраты федерального и краевого бюджетов на лекарственное обеспечение льготополучателей с сахарным диабетом

Показатель	Анализируемый период					Результат сравнения, 2024/2020
	2020	2021	2022	2023	2024	
Средства федерального бюджета, млн руб./USD	102,525/1,220	94,232/1,122	94,334/1,123	173,141/2,061	53,774/0,640	-48,751
Темп изменения, %	–	91,91	100,11	183,54	31,06	-47,55
Средства федерального бюджета на ЛЛО льготополучателей г. Лермонтов, млн руб./USD	–	5,3/0,063	4,07/0,048	6,24/0,074	7,37/0,088	2,07
Темп изменения, %	–	-	76,79	153,32	118,11	139,06
Средства краевого бюджета, направленные на ЛЛО больных СД, млн руб./USD	407,26/4,85	450,97/5,37	732,54/8,72	825,58/9,83	1056,82/12,58	649,56
Темп изменения, %	–	110,73	162,44	112,70	128,01	259,50

Примечание: ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение; СД — сахарный диабет.

Таблица 4 — Структура расходования бюджетных средств для терапии сахарного диабета в Ставропольском крае

Годы	«Инсулины»		Таблетированные средства		Тест-полоски		Шприцы+иглы		СНМГ		Помпа	
	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%
2020	305,52/ 3,64	62,00	103,77/ 1,24	21,06	40,29/ 0,48	8,18	13,05/ 0,16	2,65	–	–	–	–
2021	345,58/ 4,11	59,47	95,79/ 1,16	16,48	88,08/ 1,05	15,16	21,54/ 0,26	3,71	–	–	–	–
2022	402,53/ 4,79	54,95	107,88/ 1,28	14,73	70,49/ 0,84	9,62	28,66/ 0,34	3,91	89,39/ 1,06	12,20	–	–
2023	392,67/ 4,68	47,56	135,02/ 1,61	16,35	82,07/ 0,98	9,94	32,14/ 0,38	3,89	140,43/ 1,67	17,01	–	–
2024	457,53/ 5,48	43,29	264,28/ 3,15	25,01	130,45/ 1,55	12,34	38,55/ 0,45	3,65	39,16/ 0,47	3,71	61,96/ 0,74	5,86
Сравнение 2024/2020	+152,01	-18,71	+160,51	+3,95	+90,16	+4,16	+25,50	+1,0	–	–	–	–

Примечание: СНМГ — система непрерывного мониторинга глюкозы.

Таблица 5 — Структура расхода федеральных бюджетных средств для терапии сахарного диабета согласно программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами

Годы	«Инсулины»		Таблетированные средства		Тест-полоски		Шприцы+иглы		Помпа	
	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%
2020	70,23/0,84	68,11	6,01/0,07	5,83	4,97/0,06	4,82	4,31/0,05	4,18	17,59/0,21	17,06
2021	104,01/1,24	67,82	11,41/0,13	7,44	14,75/0,18	9,62	–	–	23,19/0,28	15,12
2022	107,83/1,28	55,45	10,48/0,12	5,39	12,04/0,14	6,19	–	–	64,12/0,76	32,97
2023	77,28/0,92	44,86	14,66/0,17	8,51	4,92/0,06	2,86	–	–	75,41/0,90	43,77
2024	0,32/0,004	0,85	0,06/0,0007	0,16	1,56/0,019	4,16	–	–	35,59/0,42	94,83

Таблица 6 — Структура расхода регионального бюджета на закупку средств для терапии сахарного диабета

Годы	«Инсулины»		Таблетированные средства		Тест-полоски		Шприцы+иглы		СНМГ		Помпа	
	млн. руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн руб./ USD	%	млн. руб./ USD	%	млн. руб./USD	%	млн. руб./USD	%
2020	235,29/2,80	62,39	97,75/1,16	25,92	35,32/0,42	9,37	8,74/0,1	2,32	–	–	–	–
2021	241,57/2,88	57,41	84,38/1,00	20,05	73,33/0,87	17,43	21,54/0,26	5,12	–	–	–	–
2022	294,70/3,51	51,83	97,40/1,16	17,13	58,45/0,69	10,28	28,66/0,34	5,04	89,39/1,06	15,72	–	–
2023	315,39/3,76	46,01	120,36/1,43	17,56	77,14/0,92	11,25	32,14/0,38	4,69	140,43/1,67	20,49	–	–
2024	452,14/5,38	45,57	260,63/3,10	26,27	141,07/1,68	14,22	38,55/0,46	3,89	38,54/0,46	3,88	61,18/0,73	6,17
Сравнение 2024/2020	+216,85	-16,82	+162,88	-0,35	+105,75	+4,85	+29,81	+1,57	–	–	–	–

Представленные данные указывают на ежегодное увеличение средств краевого бюджета на ЛЛО пациентов с СД: за период с 2020 по 2024 г. затраты краевого бюджета увеличились в 2,5 раза — с 407,26/4,85 до 1056,82 млн руб./12,58 млн долл., темп роста составил 259,50%. Необходимо отметить, что федеральные средства, направленные на лечение СД в период с 2020 по 2023 г., имели тенденцию роста, при этом в 2024 г. произошло снижение количества федеральных средств на 47,55%. Средства федерального бюджета были направлены на ЛЛО льготополучателей с группой инвалидности, проживающих в г. Лермонтове, в анализируемом периоде средства были увеличены на 2,07 млн руб./0,088 млн долл. (139,06%) и в 2024 г. и составили 7,37 млн руб.

Для терапии СД используются «инсулины» в виде инъекционных ЛП, таблетированные ССП средства и коррективная питания с использованием разработанных диет. Изучение данных государственного регистра СД по Ставропольскому краю за 2024 г. позволило выделить структуру потребления ССП по видам терапии и в зависимости от типа СД. Терапия больных СД I типа основана только на инсулинотерапии, которую получают 100% пациентов (4375 человек). Терапия больных СД

II типа включает применение инсулинов для 20,63% (14140 пациентов), таблетированных ССП для 53404 чел. (77,88%) и для 1,49% (1025 человек) достаточно коррективной питания с использованием диеты. Необходимо отметить, что использование таблетированных ЛП основано на сочетанном использовании нескольких ССП. Дальнейшее изучение показало, что в 2024 г. для 38,50% пациентов (20563 чел.) схема лечения включает монотерапию, для 45,76% (24436 чел.) используется сочетание двух лекарственных препаратов и комбинация из трех ССП используется в терапии 15,74% пациентов (8405 чел.).

Результаты проведенного нами анализа расходов выделенного бюджета на закупку средств для лекарственного обеспечения льготополучателей с СД позволили установить его структуру. Средства бюджета направляются на закупку таблетированных ССП, инъекционных форм инсулинов в зависимости от длительности действия, необходимых средств контроля уровня глюкозы в крови (тест-полоски) и систем непрерывного мониторинга глюкозы (СНМГ), расходных материалов к инсулиновой помпе для детей до 18 лет (табл. 4).

Представленные данные демонстрируют преимущественное расходование бюджетных средств на инъекционные ЛП «инсулины».

Затраты на закупку этих ЛП возросли на 152,01 млн руб./1,81 млн долл., но при этом удельный вес этой группы в анализируемом периоде имеет тенденцию снижения — с 62,0% в 2020 до 43,29% в 2024 г., что свидетельствует о сохранности лидирующих позиций. На наш взгляд это может быть связано со снижением численности федеральных льготополучателей с СД I типа, которым и назначаются «инсулины». Затраты на таблетированные ЛП увеличились к 2024 г. практически на 4,0% — с 103,77 млн руб./1,24 млн долл. в 2020 до 264,28 млн руб./3,15 млн долл. в 2024 г. Необходимо отметить, что для терапии больных с СД с 2022 г. закупается СНМГ: в 2024 г. на закупку инсулиновой помпы (устройства способствующее непрерывному подкожному введению инсулина) было израсходовано 67,96 млн руб./0,74 млн долл.

В таблице 5 представлена структура расходования средств федерального бюджета на лекарственное обеспечение льготополучателей с СД в программе ОНЛС.

Анализ структуры закупок средств для льготополучателей с СД в программе ОНЛС в период с 2020 по 2023 г. указывает на преобладание в структуре «инсулинов», удельный вес которых в анализируемом периоде имеет тенденцию к снижению — с 68,11 до 44,86%. За это время практически в 2 раза увеличились объёмы затрат на закупку таблетированных ССП — с 6,01 млн руб./0,07 млн долл. в 2020 до 14,66 млн руб./0,17 млн долл. в 2023 году, удельный вес данной группы средств в 2023 г. составил 8,51%. Увеличены объёмы затрат на закупку инсулиновых помп с 17,59 млн руб./0,21 млн долл. до 75,41 млн руб./0,90 млн долл., при этом отмечено увеличение и удельного веса затрат на эту группу средств — до 43,77% в 2023 г.

В соответствии с принятыми краевыми нормативными документами о перераспределении бюджета на закупку средств для терапии СД, с 2024 года субъектом принято решение об обеспечении всех граждан с СД вне зависимости от наличия/отсутствия группы инвалидности (за исключением льготополучателей г. Лермонтова) за счет средств бюджета Ставропольского края, закупки препаратов за счет средств федерального бюджета отдельно для федеральных льготополучателей в крае прекращены. Такое перераспределение средств является региональной особенностью в законодательстве Ставропольского края.

Результаты анализа распределения средств регионального бюджета, направленных на ЛЛО льготополучателей с СД, представлены в таблице 6.

В анализируемом периоде средства на закупку «инсулинов» возросли на 216,85 млн руб./2,58 млн долл. В структуре закупок для региональных льготополучателей «инсулины» имеют существенную тенденцию снижения с 62,39% в 2020 г. до 45,57% в 2024 г., при сохранении

тем не менее лидирующей позиции. Затраты на таблетированные ССП были увеличены на 162,66 млн руб./1,94 млн долл., удельный вес в структуре закупок был увеличен незначительно и достиг в 2024 г. 26,27%. Зафиксирован рост затрат на тест полоски для льготополучателей с 35,32 млн руб./0,42 млн долл. в 2020 г. до 141,07 млн руб./1,68 млн долл. в 2024 г., удельный вес этой группы увеличился на 4,85% и составил в 2024 г. немногим более 14%.

Необходимо отметить, что с 2022 г. за счет краевого бюджета закупаются расходные материалы (шприцы-иглы), удельный вес в структуре потребления занимает около 4,0%, СНМГ в структуре потребления имеет тенденцию снижения — с 15,72% в 2022г. до 3,88% в 2024 г., немногим более 6,0% средств были направлены на закупку инсулиновых помп и расходных материалов для них.

На рисунке 2 представлены изменения затрат на одного льготополучателя, которые имеют тенденцию роста. Так, затраты на одного льготополучателя с СД в анализируемом периоде практически удвоились, в программе ОНЛС прирост затрат произошёл на 88,7% с 7176,1 руб./85,44 долл. в 2020 г. до 13541,7 руб./161,23 долл. в 2024 г., рост затрат на одного льготополучателя в региональном лекарственном обеспечении (РЛО) составил 212,9%, и сумма достигла 13574,1 руб./161,62 долл. Представленные результаты свидетельствуют об увеличении потребления и повышении доступности для льготополучателей средств для терапии СД.

Кроме того, перераспределение бюджетных средств и обеспечение льготополучателей из единого источника, позволило выровнять затраты на одного льготополучателя в программе ОНЛС и РЛО, в 2024 г. затраты практически соответствовали одной сумме, что свидетельствует о равных возможностях как для федеральных, так и региональных льготополучателей.

Традиционная инсулинотерапия основана на парентеральном применении различных препаратов инсулина. В настоящее время основными устройствами для введения инсулина являются шприцы, шприц-ручки, картридж системы и инсулиновые помпы. Проведённое исследование позволило определить долю льготополучателей, в терапии СД, которых используют различные устройства для введения инсулина.

Результаты проведённого исследований указывают на преимущественное использование инсулина в картридже для пациентов СД I типа как для взрослых (90,91%), так и для детей (81,32%). Инсулинотерапия СД II типа основана на использовании ЛП инсулина в картриджах (87,19%) и во флаконах (12,81%). В то же время преимущественное обеспечение инсулиновой помпой отдано детям с СД I типа (18,49%), что превышает ее использование у взрослых (6,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

СД признан одним из основных факторов инвалидизации и смертности во всем мире. По опубликованным в зарубежной научной литературе данным в период с 1990 по 2022 гг. распространённость СД в мире увеличилась: в 131 стране среди женщин и в 155 странах среди мужчин. Ресурсы здравоохранения всех стран направлены на оптимизацию работы первичной медико-санитарной помощи и ресурсов здравоохранения на раннее выявление и эффективное лечение СД [26, 27].

В субъектах РФ заболевание СД является важной медико-социальной проблемой, связанной с увеличением заболеваемости среди взрослого населения [28–30] и среди пациентов до 14 лет [31], а также с оценкой утраты трудоспособности пациентов [32] и организацией лекарственного обеспечения, которая имеет свои вариативные региональные особенности.

Согласно результатам проведённого исследования динамика изменения численности пациентов с СД в Ставропольском крае имеет тенденцию роста, при этом отмечено снижение численности федеральных льготополучателей и увеличение региональных. В тоже время государственные гарантии в области ЛЛО направлены на обеспечение доступности в ЛП для пациентов с СД не зависимо от категории льготополучателя. Реализация доступности в ЛП имеет и свои региональные особенности. Региональной особенностью лекарственного обеспечения льготополучателей с СД в Ставропольском крае является перераспределение финансирования лекарственного обеспечения пациентов с СД, и с 2024 г. льготополучатели обеспечиваются ЛП из единого источника — краевого бюджета, за исключением федеральных льготополучателей г. Лермонтов, обеспечиваемых за счёт средств программы ОНЛС. В связи с этим в региональное законодательство были внесены изменения в части наделения органов местного самоуправления отдельными государственными полномочиями.

С практической точки зрения это позволило

увеличить средства краевого бюджета и обеспечить равные возможности в ЛЛО для федеральных и региональных льготополучателей, что подтверждено динамикой затрат на одного льготополучателя с СД, которые практически удвоились в анализируемом периоде и в 2024 г. соответствуют одной сумме — свыше 13,5 тыс. руб./0,16 тыс. долл. как для федеральных, так и региональных льготополучателей.

Ограничения исследования

В данной работе изучены отдельные количественные показатели реализации ЛЛО льготополучателей с СД в Ставропольском крае. Анализ ассортимента используемых ССП в разрезе торговых наименований ЛП и нозологических форм заболеваний СД не проводился, не оценивались качественные показатели реализации программы ЛЛО, связанные с перераспределением финансирования лекарственного обеспечения льготополучателей с СД с 2024 г. Все это является перспективным направлением дальнейших научных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании проведено изучение количественных характеристик лекарственного обеспечения льготополучателей с СД в Ставропольском крае: представлена динамика численности льготополучателей с СД, выделены муниципальные и городские округа с наибольшей их численностью, представлена структура расходования средств федерального и регионального бюджетов на ССП, а также динамика затрат на одного льготополучателя. Полученные результаты могут быть использованы для выработки организационных решений по повышению доступности лекарственного обеспечения для льготополучателей с СД как в Ставропольском крае, так и в других субъектах Российской Федерации. В дальнейшем авторы планируют продолжить исследование организации лекарственного обеспечения больных СД в Ставропольском крае с точки зрения анализа ассортимента ЛП в секторе бюджетных закупок и возможного их влияния на результаты лечения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.И. Ягудина — идея, определение концепции, разработка методологии, анализ данных, пересмотр редактирование финальной версии статьи; О.Л. Листова — сбор и анализ данных, проведение аналитической обработки и интерпретация результатов, написание черновика 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

1. Запарий Н.С., Асриян А.Ю., Лецкая О.А., Бегма И.В., Кузина И.В. Характеристика общего контингента инвалидов вследствие сахарного диабета среди взрослого населения за период 2017-2021 гг. // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2023. – № 3. – С. 48–55. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2023.3.48-55
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123. DOI: 10.14341/DM13035
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика клинко-эпидемиологических показателей по данным федерального регистра сахарного диабета за период 2009–2023 гг. Инновационные технологии в эндокринологии (ИТЭ 2024): Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Типография “Печатных Дел Мастер”», 2024. – С. 30–31. DOI: 10.14341/Cong21-24.05.24-30-31
4. Руина О.В., Борисов В.И., Строганов А.Б., Мельниченко О.В., Пятунин К.В., Папушина Н.О. Фармакоэкономический анализ терапии осложнённого сахарного диабета 2 типа в стационаре // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 115. DOI: 10.17513/spno.30219
5. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фадеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 403–419. DOI: 10.14341/DM9278
6. Батракова И.А. Анализ заболеваемости социально значимыми заболеваниями в РФ за 2018–2023 годы // Молодой ученый. – 2024. – № 11(510). – С. 180–182. EDN: VXQDRE
7. Галушин П.В., Галушина Е.Н. Кластерный анализ социально значимых заболеваний в Российской Федерации // Вестник НГУЭУ. – 2023. – № 1. – С. 169–183. DOI: 10.34020/2073-6495-2023-1-19-183
8. Долгова Е.М., Пономарев А.Д., Шигаев Н.Н., Ивлиева Е.С., Мириева И.Д. Тенденции заболеваемости отдельными социально значимыми болезнями взрослого и детского населения Саратовской области // Национальное здравоохранение. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 27–32. DOI: 10.47093/2713-069X.2023.4.3.27-32
9. Овечкина Н.И., Шмарихина Е.С. Заболеваемость населения социально значимыми болезнями в контексте изучения демографической безопасности страны // Вестник НГУЭУ. – 2019. – № 4. – С. 208–219. DOI: 10.34020/2073-6495-2019-4-208-219
10. Воропинова О.А., Германова Ю.И., Малкина Л.В. Состояние и динамика социально значимых заболеваний в регионе Северо-Кавказского Федерального округа // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 63–66. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09018
11. Левина Я.В., Кураков Д.А. Актуальные вопросы бесплатного лекарственного обеспечения в России // Лекарственный вестник. – 2023. – Т. 24, № 2(90). – С. 11–14. EDN: SYFUKY
12. Линник С.А., Швачко С.А., Туменко Е.Е. Льготное лекарственное обеспечение пациентов в федеральных округах и субъектах Российской Федерации на примере наиболее распространённых заболеваний // Менеджер здравоохранения. – 2023. – № 2. – С. 40–49. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-2-40-49
13. Гогова М.А., Айро И.Н., Микаэлян М.Ф. Анализ реализации программ лекарственного обеспечения федеральных и региональных льготополучателей, страдающих сахарным диабетом 2 типа в Кабардино-Балкарской республике // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 12. – С. 104–110. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-104-110
14. Петрухина И.К., Ягудина Р.И., Рязанова Т.К., Куркин В.А., Егорова А.В., Логинова Л.В., Хусаинова А.И., Блинкова П.Р. О реализации региональных программ льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 108–115. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-2-108-115
15. Меньшикова Л.И., Ендовицкая Ю.В., Агеев С.М., Гезей Н.Ф., Шкерская Н.Ю. Проблемы реализации права пациентов с сахарным диабетом на льготное лекарственное обеспечение // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 3. – С. 628–641. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-628-641
16. Самойлова А.В., Вовк Е.Г., Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Гаврилина Н.И. Современное состояние регионального льготного лекарственного обеспечения граждан в субъектах Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2025. – № 3. – С. 29–35. EDN: UOKEGG
17. Харина И.А., Джупарова И.А. Мнение медицинских и фармацевтических работников о качестве оказания фармацевтической помощи больным сахарным диабетом в Новосибирской области: сравнительное социологическое исследование // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 35–42. DOI: 10.37489/2949-1924-0048 EDN: TGZBFA
18. Куркин Д.В., Макарова Е.В., Зверева В.И., Макарова А.Р., Бакулин Д.А., Маринчева О.В., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Крысанов И.С., Корянова К.Н., Галкина Д.А., Осадченко Н.А., Драй Р.В., Макаренко И.Е., Шуваева А.С. Динамика оборота сахароснижающих лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка с 2020 по 2024 гг. // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 84–97. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-84-97
19. Петрухина И.К., Лазарев А.М., Рязанова Т.К., Лебедев П.А., Гладунова Е.П., Глембоцкая Г.Т. Особенности реализации лекарственных

- препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, в розничном секторе фармацевтического рынка Российской Федерации. Фармакоэкономика // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 14–21. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.281
20. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 30–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39
21. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Гаджиев В.Р. Двойной диабет: вызов современности. Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-7-14
22. Петрухина И.К., Хусаинова А.И. Изучение особенностей реализации лекарственного обеспечения региональных льготополучателей, страдающих сахарным диабетом в субъектах РФ // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 89–90. DOI: 10.30809/solo.3.2022.32
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Кутакова Д.В., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология и ключевые клинко-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 4–17. DOI: 10.14341/DM13292
24. Жданова Е.А., Волынкина А.П., Колимбет Л.П., Петрова Т.Н., Ходарина Ю.В. Клинко-эпидемиологические характеристики сахарного диабета и его осложнений в Воронежской области // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 9. – С. 560–565. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1
25. Анциферов М.Б., Демидов Н.А. Регистр больных сахарным диабетом в Москве: возможности анализа и контроля клинко-эпидемиологических параметров // Здоровье мегаполиса. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 8–19. DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2020.v1i2
26. Hossain M.J., Al-Mamun M., Islam M.R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused // Health Sci Rep. – 2024. – Vol. 7, No. 3. – P. e2004. DOI: 10.1002/hsr2.2004
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants // Lancet. – 2024. – Vol. 404, No. 10467. – P. 2077–2093. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1. Erratum in: Lancet. – 2025. – Vol. 405, No. 10485. – P. 1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00620-8
28. Бегун Д.Н., Булычева Е.В., Борщук Е.Л., Чолоян С.Б., Губайдуллина Л.Р. Заболеваемость населения ведущими нозологическими формами эндокринной патологии // Менеджер здравоохранения. – 2025. – № 4. – С. 134–146. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-4-134-146
29. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 6. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-6
30. Фролова О.А., Тафеева Е.А., Фролов Д.Н., Янгирова Э.Х. Ретроспективный анализ заболеваемости болезнями эндокринной системы населения Республики Татарстан // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – Т. 30, № 5. – С. 795–800. DOI: 10.32687/0869-866X-2022-30-5-795-800
31. Шулаев А.В., Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Хисамиев Р.Ш., Шикалева А.А., Шавалиев Р.Ф. Клинко-статистический анализ уровня заболеваемости эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ среди детей и подростков в Республике Татарстан // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 82–93. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).82-93
32. Калининская А.А., Рыбаков И.А., Васильев М.Д., Бальзамова Л.А. Анализ заболеваемости сахарным диабетом в Российской Федерации и профилактика утрат трудоспособности пациентов // Менеджер здравоохранения. – 2025. – № 8. – С. 109–117. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-8-109-117

АВТОРЫ

Ягудина Роза Исмаиловна — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

(Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9080-332X. E-mail: yagudina@inbox.ru

Листова Ольга Леонидовна — кандидат фармацевтических наук, заместитель министра здравоохранения Ставропольского края. E-mail: olgistova@yandex.ru

УДК 615.03:57.081:57.084.1



Исследование фармакокинетики лекарственного препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом

С.В. Иванов^{1,2}, И.П. Белецкий³, М.В. Захарова⁴, Э.А. Пономарев^{5,6}, Ж.Ю. Чефранова⁷,
С.Л. Константинов⁸, Г.И. Стрябкова⁸, Ю.А. Лыков⁸, У.А. Елеманов⁹, С.Е. Чуприна¹⁰, С.С. Маркин^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
Россия, 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10 стр. 8

² Общество с ограниченной ответственностью «СупраГен»,
Россия, 119270, г. Москва, Лужнецкая наб., д. 6 стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук,
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» Российской академии наук,
Россия, 142290, г. Пущино, пр. Науки, д. 5

⁵ Государственное учреждение здравоохранения

«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25»,
Россия, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 74

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

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

⁸ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,

Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калужской области

«Калужская областная клиническая больница»,

Россия, 248007, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1

¹⁰ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области

«Воронежская областная клиническая больница № 1»,

Россия, 394066, г. Воронеж, Московский пр-кт, д. 151

E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Получена 15.04.2025

После рецензирования 30.07.2025

Принята к печати 15.08.2025

Цель. Исследовать фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ОИМнST) электрокардиограммы и у пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Клиническое исследование проведено у 50 пациентов с ОИМнST после однократного внутривенного введения препарата неиммуногенной стафилокиназы в дозе 15 мг и у 50 пациентов с ишемическим инсультом после однократного внутривенного введения препарата в дозе 10 мг. Определялись основные фармакокинетические параметры — период полувыведения, начальная концентрация, объём распределения, клиренс, а также площадь под фармакокинетической кривой.

Для цитирования: С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Ж.Ю. Чефранова, С.Л. Константинов, Г.И. Стрябкова, Ю.А. Лыков, У.А. Елеманов, С.Е. Чуприна, С.С. Маркин. Исследование фармакокинетики лекарственного препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):415-428. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428

© С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Ж.Ю. Чефранова, С.Л. Константинов, Г.И. Стрябкова, Ю.А. Лыков, У.А. Елеманов, С.Е. Чуприна, С.С. Маркин, 2025

For citation: S.V. Ivanov, I.P. Beletsky, M.V. Zakharova, E.A. Ponomarev, Zh.Yu. Chefranova, S.L. Konstantinov, G.I. Stryabkova, Yu.A. Lykov, U.A. Yelemanov, S.E. Chuprina, S.S. Markin. Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):415-428. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428

Результаты. В результате исследования фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы было установлено, что после однократного внутривенного введения препарата в дозе 15 мг начальная концентрация составляла $7,1 \pm 2,7$ мкг/мл, период полувыведения — $5,77 \pm 0,72$ мин, клиренс — $0,33 \pm 0,04$ л/мин, площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) — $42,9 \pm 3,2$ мкг/мл*мин. После введения препарата в дозе 10 мг начальная концентрация составляла $2,8 \pm 0,3$ мкг/мл, период полувыведения — $5,11 \pm 0,56$ мин, клиренс — $0,35 \pm 0,06$ л/мин, площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) — $28,5 \pm 3,6$ мкг/мл*мин. Терминальный период полувыведения составил 32 мин в обоих вариантах дозирования.

Заключение. Установлено, что неиммуногенная стафилокиназа характеризуется коротким периодом полувыведения и высоким клиренсом, что обеспечивает безопасность применения препарата в клинической практике. Особенности фармакодинамики неиммуногенной стафилокиназы, связанные с ее взаимодействием с плазмином в толще тромба и последующей рециркуляцией высвобождающихся молекул препарата, позволяют использовать ее в низких дозах независимо от массы тела пациента, несмотря на короткий период полувыведения.

Ключевые слова: неиммуногенная стафилокиназа; фармакокинетика; тромболизис; инфаркт миокарда; ишемический инсульт

Список сокращений: ИМ — инфаркт миокарда; ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST; ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ТЛТ — тромболитическая терапия.

Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke

S.V. Ivanov^{1,2}, I.P. Beletsky³, M.V. Zakharova⁴, E.A. Ponomarev^{5,6}, Zh.Yu. Chefranov⁷, S.L. Konstantinov⁸, G.I. Stryabkova⁸, Yu.A. Lykov⁸, U.A. Yelemanov⁹, **S.E. Chuprina**¹⁰, S.S. Markin^{1,2}

¹ Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya Str., bldg. 8, Moscow, Russia, 119435

² SuperGene Limited Liability Company, 6 Luzhnetskaya Emb., bldg. 1, Moscow, Russia, 119270

³ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, 3 Institutskaya Str., Pushchino, Russia, 142290

⁴ Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, 5 Nauki Ave., Pushchino, Russia, 142290

⁵ City Clinical Emergency Hospital No. 25, 74 Zemlyachki Str., Volgograd, Russia, 400138

⁶ Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

⁷ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy Str., Belgorod, Russia, 308015

⁸ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 8/9 Nekrasova Str., Belgorod, Russia, 308007

⁹ Kaluga Regional Clinical Hospital, 1 Vishnevsky Str., Kaluga, Russia, 248007

¹⁰ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, 151 Moskovsky Ave., Voronezh, Russia, 394066

E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Received 15 Apr 2025

After peer review 30 July 2025

Accepted 15 Aug 2025

The aim. To investigate the pharmacokinetic parameters of non-immunogenic staphylokinase (Fortelyzin®, SuperGene LLC, Russia) in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) on the electrocardiogram and in patients with ischemic stroke.

Materials and methods. The clinical study was conducted in 50 patients with STEMI after a single intravenous administration of non-immunogenic staphylokinase at a dose of 15 mg and in 50 patients with ischemic stroke after a single intravenous administration of the drug at a dose of 10 mg. The main pharmacokinetic parameters were determined: half-life, initial concentration, volume of distribution, clearance, and area under the pharmacokinetic curve.

Results. As a result of the study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase, it was found that after a single intravenous administration of the drug at a dose of 15 mg, the initial concentration was 7.1 ± 2.7 µg/mL, the half-life was 5.77 ± 0.72 min, the clearance was 0.33 ± 0.04 l/min, and the area under the pharmacokinetic curve (AUC_{0-t}) was

$42.9 \pm 3.2 \mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$. After administration of the drug at a dose of 10 mg, the initial concentration was $2.8 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$, the half-life was $5.11 \pm 0.56 \text{ min}$, the clearance was $0.35 \pm 0.06 \text{ l/min}$, and the area under the pharmacokinetic curve (AUC_{0-1}) was $28.5 \pm 3.6 \mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$. The terminal half-life was 32 min in both dosage regimens.

Conclusion. It was found that non-immunogenic staphylokinase is characterized by a short half-life and high clearance, which ensures the safety of the drug in clinical practice. The peculiarities of the pharmacodynamics of non-immunogenic staphylokinase, associated with its interaction with plasmin in the thrombus and subsequent recirculation of released drug molecules, allow it to be used in low doses, regardless of the patient's body weight, despite the short half-life.

Keywords: non-immunogenic staphylokinase; pharmacokinetics; thrombolysis; myocardial infarction; ischemic stroke

Abbreviations: MI — myocardial infarction; STEMI — ST-segment elevation myocardial infarction; PE — pulmonary embolism; mRS — modified Rankin scale; TLT — thrombolytic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Тромболитическая терапия является патогенетически обоснованным методом лечения острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST), ишемического инсульта, а также массивной тромбоэмболии лёгочных артерий (ТЭЛА), позволяя снизить риск инвалидизации и смертности [1]. Тромболитическая терапия отличается простотой проведения, относительно невысокой стоимостью, большим опытом применения в реальной клинической практике, возможностью ее применения на всех этапах оказания помощи [2]. Внедрение в клиническую практику тромболитической терапии привело к существенному снижению 30-дневной летальности у пациентов с ОИМпST — с 17–18 до 5–8% [3].

История проведения тромболитической терапии при ИМ насчитывает более 60 лет. В Институте терапии АМН СССР (ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова») под руководством академика А.Л. Мясникова после большого количества экспериментальных исследований фибринолизина (в настоящее время под этим термином понимают плазмин) при тромбозах различных локализаций в 1961 г. Е.И. Чазов первым в мире применил фибринолизин у пациента с острым ИМ с последующей гепаринотерапией [4]. Работа по созданию эффективных и безопасных тромболитических препаратов с удобным режимом дозирования, отсутствием аллергизирующих свойств и минимальным риском геморрагических осложнений велась во множестве научных лабораторий. В настоящее время в Российской Федерации для проведения тромболитической терапии наибольшее распространение получили активаторы плазминогена — алтеплаза, тенектеплаза, стафилокиназа. Известно, что именно стафилокиназа является наиболее фибринселективным тромболитическим препаратом, поскольку она проявляет наивысшую аффинность только к плазминогену, сорбированному на фибриновом сгустке, т.н. γ -плазминогену [5]. По своей селективности к фибрину стафилокиназа превосходит проурокиназу, алтеплазу и тенектеплазу [5]. Комплекс плазмин-стафилокиназа активирует переход γ -плазминогена в плазмин на поверхности тромба. Одновременно образующийся

плазмин усиливает фибринолитическую активность стафилокиназы, а его избыток быстро инактивируется в системном кровотоке α_2 -антиплазмином [6]. Высокая фибринселективность стафилокиназы подтверждается минимальным снижением уровня фибриногена в крови, в среднем на 5%, в то время как алтеплаза вызывает падение уровня фибриногена до 30% [7]. Отсутствие системного фибринолиза объясняет высокую безопасность стафилокиназы: риск кровотечений при ее использовании ниже, чем при применении других, неселективных к фибрину тромболитиков.

При ингибировании комплекса плазмин-стафилокиназа α_2 -антиплазмином высвобождается активная молекула стафилокиназы для последующих рециклов. Рециркуляция стафилокиназы позволяет снизить применяемую в клинических условиях дозу по сравнению с тканевыми активаторами плазминогена и делает ее независимой от массы тела пациента [8]. Расширенный кинетический анализ реакции стафилокиназы с плазмином показал, что ее каталитическая активность в 1000 раз выше, чем у алтеплазы [9].

В отличие от нативной молекулы стафилокиназы, в молекуле неиммуногенной заменены три аминокислоты — Lys74, Glu75 и Arg77 — на аланин, вследствие чего препарат не обладает антигенной активностью [10]. Неиммуногенная стафилокиназа представляет собой однопептидную молекулу с молекулярной массой 15,5 кДа. Установлено, что фибринолитическая активность неиммуногенной стафилокиназы на 40% выше, чем у молекулы нативной стафилокиназы [11].

ЦЕЛЬ. Установить фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы в клинических исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и с ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор крови у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения

препарата неиммунотенной стафилокиназы (15 мг) и тенектеплазы (30–50 мг) у пациентов с ОИМпСТ (ФРИДОМ-1) на базе 11 ведущих медицинских учреждений России было проведено в период с октября 2014 по август 2016 гг. в соответствии с разрешением Минздрава России № 261 от 16.05.2014 г. [12, 13]. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия. Исследование одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол № 81 от 15.04.2014 г.) и локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

В исследовании приняли участие 382 пациента. *Критерии включения:* диагноз ОИМпСТ в первые 12 ч от начала заболевания. *Критерии не включения:* кровотечения, геморрагический инсульт, ишемический инсульт в предшествующие 6 мес, заболевания с повышенным риском кровотечений. Полный перечень критериев включения и не включения в исследование опубликованы ранее [12, 13]. Критерии эффективности тромболитической терапии — количество пациентов со снижением сегмента ST электрокардиограммы на 50% от исходного через 90 мин, а также количество пациентов с восстановлением коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по критериям TIMI 2+TIMI 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) по данным коронароангиографии. Критериями безопасности являлось количество больших кровотечений, внутричерепных кровоизлияний, а также смертность от всех причин, кардиогенный шок и повторный инфаркт миокарда в период госпитализации.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы (по $n=191$) для назначения неиммунотенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) или тенектеплазы (Метализе®, Boehringer Ingelheim International, Германия). Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Рекомбинантная неиммунотенная стафилокиназа вводилась в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 10–15 с, тенектеплаза — болюсно в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

В ходе клинического исследования у 50 пациентов через 3, 6, 9, 12, 15 и 20 мин после введения неиммунотенной стафилокиназы был проведён забор крови в объёме 2 мл в пробирки с гепарином с нанесёнными на этикетку номером пациента и точкой исследования. Пробирки с кровью центрифугировали с помощью центрифуги Liston C 2202 в течение 10 мин при скорости 3000 об/мин (Liston, Россия). Плазму крови в объёме не менее 1 мл переносили в пробирку Эппендорф. Выбор точек исследования был основан на результатах доклинического исследования

фармакокинетики у хомяков, где период полувыведения составил 1,9 мин [14].

Отбор крови у пациентов с ишемическим инсультом

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения неиммунотенной стафилокиназы и болюсно-инфузионного введения алтеплазы у пациентов с ишемическим инсультом (ФРИДА) было проведено в период с марта 2017 по март 2019 гг. в соответствии с разрешением Минздрава России № 498 от 15.07.2016 г. Исследование одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол № 125 от 24.05.2016 г.) и локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

В исследовании приняли участие 336 пациентов в 19 клинических центрах. *Критерии включения:* ишемический инсульт — не более 4,5 ч от начала симптомов. *Критерии не включения:* АД выше 185/110 мм рт.ст., признаки тяжелого инсульта (балл по шкале инсульта NIHSS >25), активные кровотечения, геморрагический инсульт, заболевания с повышенным риском кровотечений. Полный перечень критериев включения и не включения в исследование были опубликованы ранее [15, 16]. Первичным критерием эффективности являлось количество пациентов, достигших хорошего функционального восстановления (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина [МШР]) на 90 сут. Вторичными критериями эффективности являлось изменение медианы NIHSS через 24 ч и на 90 сут. Критериями безопасности являлись смертность от всех причин на 90 сут, симптомная геморрагическая трансформация (по критериям ECASS-III), большие кровотечения.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы (по $n=168$) для назначения неиммунотенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) или алтеплазы (Актилизе®, Boehringer Ingelheim International, Германия). Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Неиммунотенная стафилокиназа вводилась в дозе 10 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 5–10 с, алтеплаза — болюсно-инфузионно в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

В ходе клинического исследования у 50 пациентов через 3, 6, 9, 12, 15 и 20 мин после введения неиммунотенной стафилокиназы был проведён забор крови в объёме 2 мл в пробирку с гепарином с нанесёнными на этикетку номером пациента и точкой исследования. Пробирки с кровью центрифугировали с помощью центрифуги Liston C 2202 в течение 10 мин при скорости 3000 об/мин (Liston, Россия). Плазму крови в объёме

не менее 1 мл переносили в пробирку Эппендорф. Выбор точек исследования был также основан на результатах доклинического исследования фармакокинетики [14].

Определение концентрации неиммуногенной стафилокиназы в крови

Для определения концентрации неиммуногенной стафилокиназы в плазме крови готовили калибровочные пробы с концентрациями 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 и 0,078 мкг/мл буферным раствором (20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0,005% твин-20, pH=8,0) исходя из литературных данных о достижении концентрации стафилокиназы в крови $1,24 \pm 0,24$ мкг/мл после однократного введения в дозе 10 мг [17]. Исследуемые пробы разводили в 3000 раз буферным раствором. Для каждой пробы выделяли по 3 лунки планшета с первичными антителами мышей к стафилокиназе. В лунки вносили по 100 мкл исследуемых и калибровочных проб. В лунки отрицательного контроля вносили по 100 мкл буферного раствора. Планшет инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. После инкубации жидкость удаляли, лунки промывали трижды 300 мкл буферного раствора. Затем в каждую лунку вносили по 100 мкл раствора вторичных антител кролика, меченых пероксидазой хрена (20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0,005% твин-20, pH=8,0, 2% бычий сывороточный альбумин, вторичные антитела в разведении 1:1000) и инкубировали планшет в течение 60 мин при температуре 37°C. После инкубации жидкость из планшета удаляли и пятикратно промывали лунки 300 мкл буферного раствора. Затем в каждую лунку вносили 100 мкл субстратного раствора (150 мМ фосфатно-цитратный буфер, pH=5,0, 0,07% ортофенилендиамин, 0,06% H_2O_2). Инкубировали при комнатной температуре в течение 3–5 мин до появления окрашивания в отрицательном контрольном образце. В каждую лунку вносили по 50 мкл стоп-реагента (10% раствор серной кислоты). В течение 15 мин после добавления стоп-реагента в каждой лунке измеряли оптическую плотность при 490 нм на фотометре для микропланшетов (ImmunoChem-2100, HTI, США). Вычисляли среднее значение оптической плотности в трех лунках для каждой пробы. Концентрацию препарата в исследуемых пробах определяли с помощью калибровочного графика.

Статистическая обработка

Расчет размера выборки

По данным литературы, частота достижения первичного критерия эффективности — снижения сегмента ST электрокардиограммы на 50% от исходного уровня через 90 мин после тромболиза — при применении тенектеплазы составляет 66% [18], частота достижения первичного критерия эффективности при использовании

неиммуногенной стафилокиназы по данным клинического исследования II фазы составляет 83%. Для доказательства гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority) неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с тенектеплазой у пациентов с ОИМпST был выбран предел клинической значимости в 12,5%. Установлено, что реально отсутствующее различие между препаратами (верхняя граница 95% доверительного интервала [ДИ] окажется ниже границы не меньшей эффективности) с 80% вероятностью¹ можно обнаружить при наборе 173 пациентов в каждую группу ($n=347$ пациентов для 2 групп). При учёте возможного выбывания 10% пациентов ввиду нарушений протокола исследования необходим набор 382 пациентов ($n=191$ пациент в каждую группу). Исходя из того, что исследование фармакокинетики препарата сравнения тенектеплазы проводилось в зависимости от дозы на 20 (50 мг) или 48 (30 мг) пациентах [19], для исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы был произведен забор венозной крови у 50 пациентов.

Для доказательства гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority) неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом было установлено, что частота достижения первичного критерия эффективности — количество пациентов с хорошим функциональным восстановлением на 90 сут после тромболиза (МШР 0–1 балл) — по данным регистра SITS-MOST составляет 54,8% [20]. Частота достижения первичного критерия эффективности при применении плацебо составляет в среднем 37,9% — это значение было получено по данным исследований ECASS II [21], Atlantis [22] и ECASS III [23], где благоприятный эффект при применении плацебо составляет 36,6, 32 и 45,2% соответственно. Таким образом, разница между хорошим функциональным восстановлением с применением алтеплазы и плацебо составляет 16,9%. Граница не меньшей эффективности была установлена в 16%. При демонстрации на двустороннем уровне значимости 5% для поддержания 80% мощности сравнения минимальное число включенных в исследование пациентов было оценено в 152 пациента в каждую группу. С учетом возможного 10% выбывания объем выборки был увеличен до 336 пациентов ($n=168$ пациентов в каждую группу). Исходя из того, что исследование фармакокинетики препарата сравнения алтеплазы проводилось у 53 пациентов [19], для исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы был произведен забор венозной крови у 50 пациентов.

¹ Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 303 с. EDN: QLMSKH

Статистические методы

Фармакокинетическая кривая описывается уравнением

$$C(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t},$$

где A и B — коэффициенты пропорциональности (мкг/л); α — константа скорости распределения препарата (1/мин); β — константа скорости терминальной элиминации (1/мин).

Были рассчитаны следующие параметры: период полураспределения ($t_{1/2\alpha}$), период полувыведения из плазмы ($t_{1/2\beta}$), начальная концентрация в плазме крови (C_0), объем распределения (V_1 и V_2), клиренс препарата (CL_1 и CL_2), площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения (AUC_{0-t}), площадь под фармакокинетической

кривой в пределах от нуля до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), площадь под кривой в пределах от нуля до ∞ с экстраполяцией конечной фазы (AUMC), среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT), кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}).

Статистический анализ проводился с использованием программы R (версия 4.2) (The R Foundation for Statistical Computing и Graph Pad Prism 7, Graph Pad Software Inc., США). Для непрерывных показателей представлены следующие описательные статистики: количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25- и 75-процентили ($Q1$ и $Q3$, соответственно).

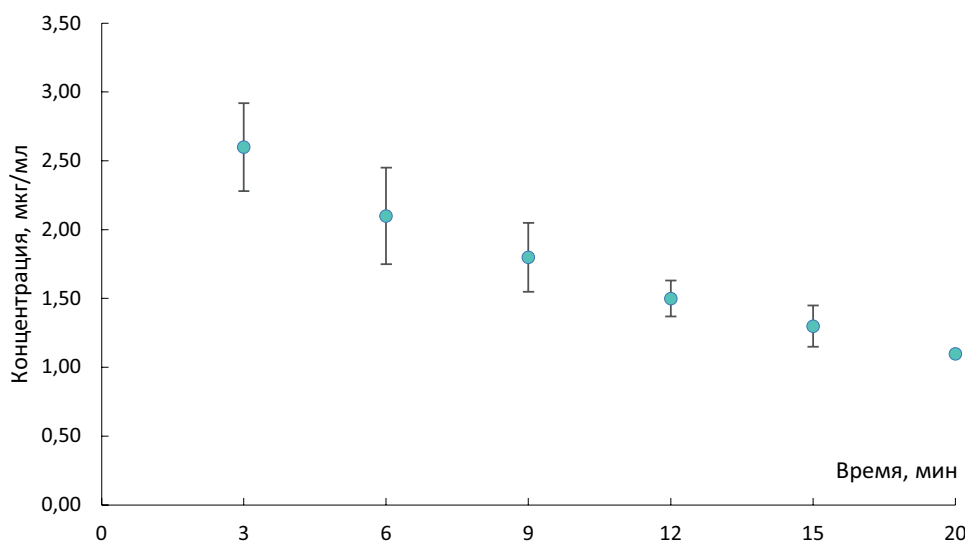


Рисунок 1 – Фармакокинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы в дозе 15 мг у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

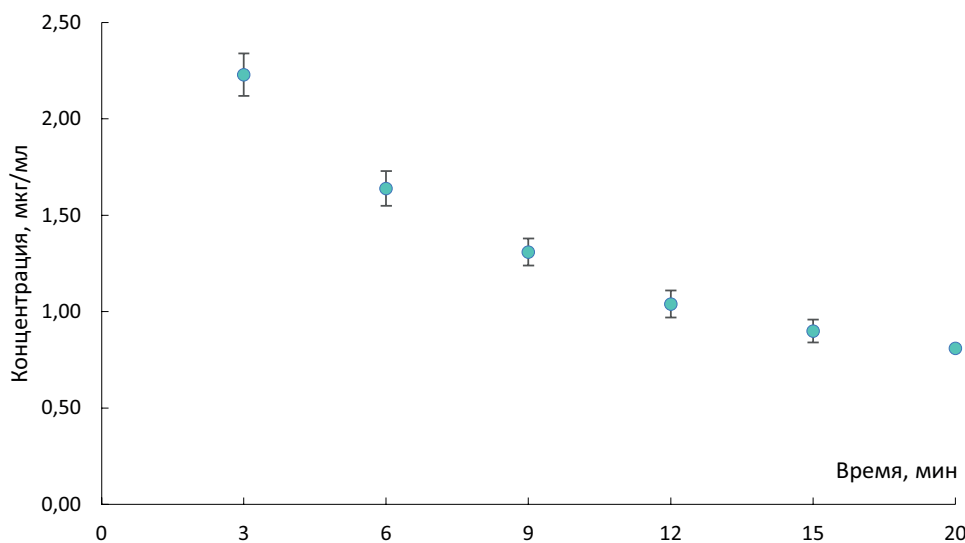


Рисунок 2 – Фармакокинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы в дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом.

Таблица 1 – Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Показатель (n=50)
Пол, мужчин/женщин, n (%)	38/12 (76%/23%)
Возраст, M±SD, лет	58,9±9,9
Пациенты старше 75 лет, n (%)	3 (6%)
Вес, Me (Q1; Q3), кг	82 (73; 91)
Индекс массы тела, Me (Q1; Q3), кг/м ²	27,8 (25,3; 31,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	37 (75%)
Дислипидемия, n (%)	43 (86%)
Курение, n (%)	20 (40%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	7 (14%)
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (12%)
Подъем сегмента ST, M±SD, мм	3,58±1,96
САД, M±SD, мм рт. ст.	118,6±8,2
ДАД, M±SD, мм рт. ст.	74,7±7,2
ЧСС, M±SD, уд/мин	75,9±14,7
Локализация ОИМпST, n (%):	
	передний 21 (42%)
	нижний 28 (56%)
	другая 1 (2%)
Время от начала симптомов до ТЛТ, M±SD, ч	3,4±1,7

Примечание: ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 2 – Оценка эффективности и безопасности неиммунотоксичной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Критерий	Показатель (n=50), n (%)
Снижение сегмента ST через 90 мин на 50%	40 (80%)
Восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI:	
	0 12 (24%)
	1 3 (6%)
	2 16 (32%)
	3 19 (38%)
	2+3 35 (70%)
Смерть от всех причин	1 (2%)
Кардиогенный шок	2 (4%)
Повторный инфаркт миокарда	2 (4%)
Большие кровотечения	0 (0%)
Внутричерепное кровоизлияние	0 (0%)
Аллергические реакции	0 (0%)

Таблица 3 – Фармакокинетические параметры у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Параметр	Значение (M±SD)	Параметр	Значение (M±SD)
A, мкг/л	5,56±2,63	CL ₁ , л/мин	0,33±0,04
α, 1/мин	0,32±0,05	V ₂ , л	3,68±0,74
B, мкг/л	1,52±0,14	CL ₂ , л/мин	0,45±0,07
β, 1/мин	0,04±0,00	AUC _{0-t} , мкг/мл*мин	42,9±3,2
t _{1/2α} , мин	5,77±0,72	AUC _{0-∞} , мкг/мл*мин	68,02±7,04
t _{1/2β} , мин	32,08±4,11	AUMC, мкг/мл*мин ²	3742,07±831,14
C ₀ , мкг/мл	7,1±2,7	MRT, мин	42,26±5,57
V ₁ , л	6,62±0,63	V _{ss} , л	10,3±1,05

Таблица 4 – Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Показатель (n=50)
Пол, мужчин/женщин, n (%)	32/18 (64%/36%)
Возраст, M±SD, лет	64,4±9,6
Пациентов старше 80 лет, n (%)	2 (4%)
Вес, Me (Q1; Q3), кг	80 (74; 90)
Индекс массы тела, Me (Q1; Q3), кг/м ²	27,1 (24,7; 30,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (95%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	20 (40%)
Курение, n (%)	13 (26%)
Дислипидемия, n (%)	10 (20%)
Инсульт, n (%)	7 (13%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	5 (10%)
Время от начала симптомов до ТЛТ, M±SD, ч	2,9±0,8
Медиана NIHSS до ТЛТ, Me (Q1; Q3), балл	11 (8; 14)
Медиана МШР до ТЛТ, Me (Q1; Q3), балл	4 (4; 5)
Локализация очага, n (%):	
Правая средняя мозговая артерия	22 (44%)
Левая средняя мозговая артерия	24 (48%)
Вертебро-базиллярный бассейн	4 (8%)

Примечание: ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 5 – Оценка эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом

Критерий	Показатель (n=50), n (%)
Количество пациентов с МШР 0–1 балл на 90 сут	25 (50%)
Медиана NIHSS через 24 ч, балл	6 (3–11)
Медиана NIHSS на 90 сут, балл	2 (1–5)
Смерть от всех причин на 90 сут	5 (10%)
Симптомная геморрагическая трансформация (ECASS-III)	1 (2%)
Большие кровотечения	0 (0%)
Инфаркт миокарда	0 (0%)
ТЭЛА	0 (0%)
Аллергические реакции	0 (0%)

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

Таблица 6 – Фармакокинетические параметры у пациентов с ишемическим инсультом

Параметр	Значение (M±SD)	Параметр	Значение (M±SD)
A, мкг/л	1,78±0,29	CL ₁ , л/мин	0,35±0,06
α, 1/мин	0,4±0,1	V ₂ , л	3,62±0,42
B, мкг/л	1,02±0,1	CL ₂ , л/мин	0,51±0,1
β, 1/мин	0,03±0,00	AUC _{0-t} , мкг/мл*мин	28,5±3,6
t _{1/2α} , мин	5,11±0,56	AUC _{0-∞} , мкг/мл*мин	52,94±4,11
t _{1/2β} , мин	32,67±2,12	AUMC, мкг/мл*мин ²	2424,95±277,57
C ₀ , мкг/мл	2,8±0,3	MRT, мин	38,71±2,62
V ₁ , л	5,79±0,66	V _{ss} , л	9,4±0,8

Таблица 7 – Сравнение фармакокинетических параметров основных тромболитических препаратов

Параметр	Неиммуногенная стафилокиназа, 10 мг	Неиммуногенная стафилокиназа, 15 мг	Алтеплаза, 100 мг	Тенектеплаза, 30–50 мг
t _{1/2α} , мин	5,11±0,56	5,77±0,72	3,5±1,4	24±5,5
t _{1/2β} , мин	32,67±2,12	32,08±4,11	72±68	129±87
CL ₁ , л/мин	0,35±0,06	0,33±0,04	0,57±0,13	0,1±0,05

Примечание: данные представлены как M±SD.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Исследование фармакокинетики
неиммуногенной стафилокиназы в дозе 15 мг
у пациентов с острым инфарктом миокарда
с подъёмом сегмента ST**

В исследование было включено 50 пациентов с ОИМпST, которые получали препарат неиммуногенной стафилокиназы однократно болюсно в дозе 15 мг. Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и временные интервалы представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил $58,9 \pm 9,9$ лет. Доля пациентов с артериальной гипертензией составила 37 пациентов (75%), предшествующим инфарктом миокарда — 12%, нарушениями липидного обмена — 86%. В исследуемой популяции преобладали нижние инфаркты (56%).

Оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии представлена в таблице 2.

Снижение сегмента ST через 90 мин на 50% от исходного отмечено у 80% пациентов. Восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по критериям TIMI 2+TIMI 3 наблюдалось у 70% пациентов. Смерть от всех причин составила 2%. При использовании неиммуногенной стафилокиназы не зарегистрировано внутримозговых кровоизлияний. Ни у одного пациента не наблюдалось больших кровотечений и геморрагического инсульта. В результате исследования аллергических реакций не зарегистрировано.

Усреднённый фармакокинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы представлен на рисунке 1.

Неиммуногенная стафилокиназа является короткоживущей молекулой и характеризуется быстрым выведением из системного кровотока. В таблице 3 представлены фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпST после однократного болюсного введения.

Установлено, что начальная концентрация C_0 неиммуногенной стафилокиназы в плазме крови равна $7,1 \pm 2,7$ мкг/мл. Период полувыведения $t_{1/2\alpha}$ неиммуногенной стафилокиназы, вводимой однократно болюсно в дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST, равен $5,77 \pm 0,72$ мин, терминальный период полувыведения $t_{1/2\beta}$ — $32,08 \pm 4,11$ мин. Среднее время удержания неиммуногенной стафилокиназы в системном кровотоке (MRT) составило $42,26 \pm 5,57$ мин. Таким образом, неиммуногенная стафилокиназа имеет очень короткий период полувыведения и быстро

метаболизируется до аминокислот при прохождении через печень.

Клиренсы неиммуногенной стафилокиназы были равны $CL_1 = 0,33 \pm 0,04$ л/мин и $CL_2 = 0,45 \pm 0,07$ л/мин. Высокие показатели клиренса свидетельствуют о быстром выведении молекулы стафилокиназы из системного кровотока. Площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения AUC_{0-t} составила $42,9 \pm 3,2$ мкг/мл*мин, площадь под фармакокинетической кривой в пределах от 0 до бесконечности $AUC_{0-\infty}$ $68,02 \pm 7,04$ мкг/мл*мин. Площадь под кривой в пределах от 0 до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы (AUMC) была равна $3742,07 \pm 831,14$ мкг/мл*мин².

Кажущийся объем распределения препарата в равновесном состоянии (V_{ss}) составил $10,3 \pm 1,05$ л. Величина кажущегося объема распределения не эквивалентна физиологическому объёму, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. V_{ss} неиммуногенной стафилокиназы показал превышение значения над реальным объёмом циркулирующей крови, что указывает на выведение препарата из системного кровотока и вероятное проникновение в толщу тромба, что согласуется с имеющимися данными о фармакодинамике молекулы стафилокиназы.

**Исследование фармакокинетики
неиммуногенной стафилокиназы в дозе 10 мг
у пациентов с ишемическим инсультом**

В исследование было включено 50 пациентов с ишемическим инсультом, которые получали препарат неиммуногенной стафилокиназы однократно болюсно в дозе 10 мг. Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и временные интервалы представлены в таблице 4.

Средний возраст пациентов составил $64,4 \pm 9,6$ лет. Доля пациентов с артериальной гипертензией составила 95%, предшествующим инсультом — 13%, нарушениями липидного обмена — 20%. Медиана NIHSS при поступлении составила 11 (8–14) баллов. Среднее время от начала симптомов до проведения тромболитического лечения — $2,9 \pm 0,8$ ч.

Оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии представлена в таблице 5.

Количество пациентов с хорошим функциональным восстановлением (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкин) на 90 день составило 50%. Через 24 ч после проведения тромболитического лечения отмечено снижение медианы NIHSS с 11 до 6 баллов, к 90-му дню — до 2 баллов. Смертность от всех причин на 90-й день составила

10%. Симптомная геморрагическая трансформация по критериям ECASS-III зарегистрирована у 1 пациента (2%). Больших кровотечений, а также аллергических реакций не зарегистрировано.

Усредненный фармакокинетический профиль препарата у пациентов с ишемическим инсультом представлен на рисунке 2.

Показано, что кинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом аналогичен таковому у пациентов ОИМнСТ: препарат характеризуется коротким периодом полувыведения и быстрым выведением из кровотока. На основании значений концентраций неиммуногенной стафилокиназы в крови были вычислены фармакокинетические параметры при применении препарата в дозе 10 мг (табл. 6).

Установлено, что начальная концентрация C_0 неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом в плазме крови составила $2,8 \pm 0,3$ мкг/мл. Период полувыведения $t_{1/2\alpha}$ равен $5,11 \pm 0,56$ мин, терминальный период полувыведения $t_{1/2\beta}$ — $32,67 \pm 2,12$ мин. Среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT) составило $38,71 \pm 2,62$ мин. Эти значения несколько ниже показателей, полученных у пациентов с ОИМнСТ ввиду того, что препарат вводился в более низкой дозе (10 мг vs 15 мг). Клиренсы CL_1 и CL_2 были равны $0,35 \pm 0,06$ л/мин и $0,51 \pm 0,1$ л/мин соответственно и в целом аналогичны значениям клиренса неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМнСТ. Площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения за препаратом AUC_{0-t} составила $28,5 \pm 3,6$ мкг/мл*мин, площадь под фармакокинетической кривой в пределах от 0 до бесконечности $AUC_{0-\infty}$ — $52,94 \pm 4,11$ мкг/мл*мин. Площадь под кривой в пределах от 0 до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы (AUMC) была равна $2424,95 \pm 277,57$ мкг/мл*мин². Кажущийся объем распределения препарата в равновесном состоянии при ишемическом инсульте несколько ниже, чем у пациентов с ОИМнСТ ($9,41 \pm 0,8$ л vs $10,3 \pm 1,05$ л), что, вероятно, связано с меньшим объемом тромботических масс при окклюзии артерий головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье представлены результаты исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы после ее однократного болюсного введения у пациентов с ОИМнСТ и ишемическим инсультом. Было установлено, что как в дозе 15 мг, так и в дозе 10 мг неиммуногенная стафилокиназа характеризуется коротким периодом полувыведения (5,11 и 5,77 мин соответственно), терминальный период полувыведения составил 32 мин в обоих вариантах дозирования, клиренс — 0,35 и 0,33 л/мин

соответственно. Важно отметить, что данные результаты соответствуют результатам исследования фармакокинетики молекулы стафилокиназы, используемой в дозе 10 мг у пациентов ОИМнСТ [24]: было показано, что ее период полувыведения был равен $6,3 \pm 0,6$ мин; терминальный период полувыведения был равен 37 ± 15 мин. Клиренс молекулы стафилокиназы составил $0,27 \pm 0,1$ л/мин.

В таблице 7 приведены основные фармакокинетические параметры наиболее применяемых тромболитических препаратов [25]. Период полувыведения неиммуногенной стафилокиназы наиболее близок к таковому у тканевого активатора плазминогена — алтеплаза. Важно отметить, что алтеплаза используется болюсно-инфузионно в течение 1–2 ч в зависимости от показания, а доза подбирается индивидуально от массы тела пациента, что значительно усложняет ее применение в условиях скорой медицинской помощи и может являться причиной ошибок в дозировании. Особенности фармакодинамики неиммуногенной стафилокиназы, связанные с ее взаимодействием с плазмином в толще тромба и последующей рециркуляцией высвобождающихся молекул препарата позволяют использовать ее в более низких дозах независимо от массы тела пациента, несмотря на короткий период полувыведения. Тенектеплаза представляет собой модифицированную молекулу алтеплазы, созданную с целью однократного болюсного введения. Период полувыведения тенектеплазы составляет $24 \pm 5,5$ мин, что существенно выше неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы, однако, тенектеплаза, так же как и алтеплаза, требует подбора дозы в зависимости от массы тела пациента.

Фармакодинамические и фармакокинетические свойства молекулы неиммуногенной стафилокиназы нашли отражение в реальной клинической практике. Так, по данным регистра пациентов с ОИМнСТ «РЕГИОН-ИМ», проводимого под эгидой ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, 36% пациентов с ОИМнСТ получают тромболитическую терапию с использованием неиммуногенной стафилокиназы, а на догоспитальном этапе этот показатель достигает 42%. Частота использования неиммуногенной стафилокиназы в первичных сосудистых отделениях достигает 51% [26]. Особенности фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы обуславливают удобство ее применения, особенно в условиях скорой медицинской помощи. Своевременное проведение тромболитической терапии пациентам с ОИМнСТ с применением препаратов с быстрым болюсным введением позволяет ускорить реперфузию, сохранить миокард и снизить бремя от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку известно, что каждые 5%

увеличения размера зоны инфаркта миокарда способствует увеличению однолетней смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение года на 20% [27]. Мониторинг применения неиммуногенной стафилокиназы в реальной клинической практике включает более 50 тысяч пациентов, у которых показана высокая безопасность и эффективность проводимого лечения [28]. Неиммуногенная стафилокиназа входит в актуальный перечень ЖНВЛП, российские и евразийские клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с ОИМпСТ.

В 2024 году препарат неиммуногенной стафилокиназы был внесен в клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта в первые 4,5 часа от начала заболевания. Быстрый (10 сек) однократный болюс неиммуногенной стафилокиназы в единой дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом с любой массой тела, в том числе с массой более 100 кг, имеет преимущества перед однократным введением препарата алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) в виде наступления более быстрой реперфузии и большего количества хороших функциональных исходов.

По данным исследования ФОРПЕ, неиммуногенная стафилокиназа, вводимая однократно болюсно в дозе 15 мг, эффективна в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [29]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска (разрешение Минздрава России № 106 от 21.03.2024 г., clinicaltrials.gov № NCT06362746) [30]. Проводится клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы при ее интраартериальном интратромбальном

введении у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей в сравнении с хирургическими методами лечения ФОРПАТ (разрешение Минздрава России № 184 от 18.03.2022 г., clinicaltrials.gov № NCT05372718) [31]. Ожидается, что особенности фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы будут способствовать расширению показаний для проведения безопасной тромболитической терапии.

Ограничения исследования

Фармакокинетика неиммуногенной стафилокиназы не изучалась при болюсно-инфузионном режиме дозирования (10 мг болюсно и 5 мг инфузионно) ввиду низкой распространенности данного режима. По данным наблюдательных исследований, 96% пациентов получают препарат в виде однократного болюса в дозе 15 мг [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлены результаты исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы после однократного болюсного введения у пациентов с ОИМпСТ и ишемическим инсультом. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики молекулы неиммуногенной стафилокиназы заключаются в том, что при коротком периоде полувыведения, высоком клиренсе и низкой дозе препарат оказывает выраженное фибринолитическое действие, не уступая по эффективности другим тромболитическим препаратам, вводимым болюсно и болюсно-инфузионно в значительно более высоких дозах. Полученные в ходе настоящих исследований данные объясняют высокую эффективность и безопасность проведения тромботической терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

Неиммуногенная стафилокиназа предоставлена ООО «СупраГен» (Россия).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Иванов — написание текста статьи; И.П. Белецкий — разработка дизайна исследования, администрирование; М.В. Захарова — проведение исследования, статистическая обработка данных; Э.А. Пономарев — проведение исследования; Ж.Ю. Чефранова — проведение исследования; С.Л. Константинов — проведение исследования; Г.И. Стрябова — проведение исследования; Ю.А. Лыков — проведение исследования; У.А. Елеманов — проведение исследования; С.Е. Чуприна — проведение исследования; С.С. Маркин — разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение 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. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., Danchin N., Gitt A.K., Boersma E., Fioretti P.M., Simoons M.L., Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // *European Heart Journal*. – 2002. – Vol. 23, No. 15. – P. 1190–1201. DOI: 10.1053/euhj.2002.3193
2. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) // *Lancet*. – 1986. – Vol. 1, No. 8478. – P. 397–402.
3. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W., Brieger D., Steg P.G., Dabbous O., Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur Heart J*. – 2002. – Vol. 23, No. 15. – P. 1177–1189. DOI: 10.1053/euhj.2001.3081
4. Чазов Е.И., Андреев Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинем // *Кардиология*. – 1962. – № 4. – С. 59–63.
5. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent // *Nature Medicine*. – 1998. – Vol. 4, No. 3. – P. 279–284. DOI: 10.1038/nm0398-279
6. Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs // *Am J Med*. – 2000. – Vol. 109, No. 1. – P. 52–58. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00380-6
7. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Яровая Е.Б. Олейников В.Е., Васильева Е.Ю., Пономарев Э.А., Прибылов С.А., Комарова А.Г., Бобков В.В., Рабинович Р.М., Клейн Г.В., Шогенов З.С., Карабач Ю.В., Золкин В.Н., Кулабухов В.В., Кашталап В.В., Линев К.А., Стряжкова Г.И., Яснопольская Н.В., Толмачева В.Ю., Чефранова Ж.Ю., Лыков Ю.А., Панина Е.С., Соловьева Н.В., Рыбин Е.В., Фурман Н.В., Кулибаба Е.В., Макухин В.В., Колединский А.Г., Муллова И.С., Черепанова Н.А., Павлова Т.В., Саввинова П.П., Либов И.А., Игошин А.С., Богомазов И.Ю., Печерина Т.Б., Люднел Л.О., Власов П.Н., Авдеева И.В., Максимов Д.Б., Комиссарова Е.В., Иванен В.С., Вязова Н.Л., Вышлов Е.В., Куртасов Д.С., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Терещенко С.Н., Явелов И.С., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Талибов О.Б., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Арчаков А.И., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6157. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6157
8. Christner R.B., Boyle M.D. Role of staphylokinase in the acquisition of plasmin(ogen)-dependent enzymatic activity by staphylococci // *Journal of Infection Disease*. – 1996. – Vol. 173, No. 1. – P. 104–112. DOI: 10.1093/infdis/173.1.104.
9. Toul M., Nikitin D., Marek M., Damborsky J., Prokop Z. Extended mechanism of the plasminogen activator staphylokinase revealed by global kinetic analysis: 1000-fold higher catalytic activity than that of clinically used alteplase // *ACS Catalysis*. – 2022. – Vol. 12. – P. 3807–3814. DOI: 10.1021/acscatal.1c05042
10. Маркин С.С., Иванов С.В., Белецкий И.П., Захарова М.В., Пономарев Э.А., Арзамасцев Е.В. Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях // *Фармация и фармакология*. – 2025. – № 13(1). – С. 31–44. DOI:10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44
11. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., Низов А.А., Пономарев Э.А., Лебедев П.А. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза) // *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина. – 2012. – № 1. – С. 105–110. EDN: OPPLCH
12. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Юневич Д.С., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.Б., Герасимец Е.А. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1 // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 11. – С. 110–116. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-110-116
13. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Юневич Д.С., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.Б., Куценко В.А., Орловский А.А., Вязова Н.Л., Колединский А.Г., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Ускач Т.М., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Маркин С.С. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 5178. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5178
14. Collen D., De Cock F., Demarsin E., Jenné S., Lasters I., Laroche Y., Warmerdam P., Jespers L. Recombinant staphylokinase variants with altered immunoreactivity. III: Species variability of antibody binding patterns // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, No. 2. – P. 455–462. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.455
15. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Nikonov A.A., Shamalov N.A., Semenov M.P., Gerashimets E.A., Yarova E.B., Semenov A.M., Archakov A.I., Markin S.S.; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial // *Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20, No. 9. – P. 721–728. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00210-6
16. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., Яровая Е.Б., Семенов М.П., Семенов А.М., Орловский А.А., Куценко В.А., Никонов А.А., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С., Алашеев А.М., Андрюхагина О.В., Бобков В.В., Хорошавина К.В., Горбачев В.И., Коробейников И.В., Грешнова И.В., Добровольский А.В., Елеманов У.А., Жуковская Н.В., Захаров С.А., Чирков А.Н., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Никонова А.А., Низов А.А., Гиривенко А.И., Пономарев Э.А., Попов Д.В., Прибылов С.А., Семихин А.С., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Федянин С.А., Чефранова Ж.Ю., Лыков Ю.А., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Арчаков А.И., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 56–65. DOI: 10.17116/jnevro202212207156
17. Collen D., Stockx L., Lacroix H., Suy R., Vanderschueren S. Recombinant staphylokinase variants with altered

- immunoreactivity. IV: Identification of variants with reduced antibody induction but intact potency // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, No. 2. – P. 463–472. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.463
18. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H., Adgey A.A., Schweiger M.J., Sequeira R.F., Grollier G., Giugliano R.P., Frey M., Mueller H.S., Steingart R.M., Weaver W.D., Van de Werf F., Braunwald E. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, No. 25. – P. 2805–2014. DOI: 10.1161/01.cir.98.25.2805
 19. Modi N.B., Fox N.L., Fong W.C., Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase: results from a phase II study in patients with acute myocardial infarction // *J Clin Pharmacol*. – 2000. – Vol. 40. – P. 508–515. DOI: 10.2165/00003088-200241150-00001
 20. Wahlgren N., Ahmed N., Eriksson N., Aichner F., Bluhmki E., Dávalos A., Erilä T., Ford G.A., Grond M., Hacke W., Hennerici M.G., Kaste M., Köhrmann M., Larrue V., Lees K.R., Machnig T., Roine R.O., Toni D., Vanhooren G.; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST) // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, No. 12. P. 3316–3322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510768
 21. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., von Kummer R., Dávalos A., Meier D., Larrue V., Bluhmki E., Davis S., Donnan G., Schneider D., Diez-Tejedor E., Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, No. 9136. – P. 1245–1251. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08020-9
 22. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W., Jhamandas J.H., Madden K.P., Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, No. 21. – P. 2019–2026. DOI: 10.1001/jama.282.21.2019
 23. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, No. 13. – P. 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656
 24. Collen D., Van de Werf F. Coronary thrombolysis with recombinant staphylokinase in patients with evolving myocardial infarction // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, No. 6. – P. 1850–1853. DOI: 10.1161/01.cir.87.6.1850
 25. Tanswell P., Modi N., Combs D., Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2002. – Vol. 41, No. 15. – P. 1229–1245. DOI: 10.2165/00003088-200241150-00001
 26. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Дмитриева Н.Ю., Вознюк Я.М., Мусихина Н.А., Назарова О.А., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Свиридова А.В., Сухарева И.В., Филинова А.С., Шило Ю.В., Ширикова Г.А. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ // *Кардиология*. – 2024. – Т. 64, № 2 – С. 3–17. DOI: 10.18087/cardio.2024.2.n2601
 27. Stone G.W., Selker H.P., Thiele H., Patel M.R., Udelson J.E., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I., Granger C.B., Jenkins P.L., Nichols M., Ben-Yehuda O. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials // *Journal of American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, No. 14. – P. 1674–1683. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
 28. Терещенко С.Н., Багненко С.Ф., Марков В.А., Мирошниченко А.Г., Серебренников И.И., Крылов С.О., Лищенко А.Н., Горбачева С.М., Кузнецов В.В., Остроумова Л.А., Ихаев А.Б., Дупляков Д.В., Чефранова Ж.Ю., Константинов С.Л., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Петрушин М.А., Куценко В.А., Колединский А.Г., Вязова Н.Л., Стрябкова Г.И., Ускач Т.М., Миннуллин И.П., Галонova Н.И., Труханова И.Г., Прохасько Л.В., Мухин С.И., Костылев В.В., Краузе О.В., Белова Л.П., Лесников Е.В., Жуков Г.П., Прибылов С.А., Фарсиянц А.В., Жиров А.В., Штегман О.А., Иванов В.Б., Тимошенко Е.С., Макаров Е.Л., Толстой О.А., Сачков Д.Ю., Карамова И.М., Рахматуллин А.Р., Костокрыз В.Б., Волков Е.С., Рукоусев Е.В., Юркин Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Эрлих А.Д., Иванов С.В., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Маркин С.С. Безопасность догоспитального тромболизиса неиммунотенной стафилокиназой у 51021 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30, № 6. – С. 6355. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6355.
 29. Kirienko A.I., Leontyev S.G., Tereschchenko S.H., Yavelov I.S., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Talibov O.B., Yarovaia E.B., Semenov A.M., Semenov M.P., Ivanov S.V., Beregovykh V.V., Archakov A.I., Markin S.S.; FORPE study group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2025. – Vol. 23, No. 2. – P. 657–667. DOI: 10.1016/j.jth.2024.09.035
 30. Терещенко С.Н., Яровая Е.Б., Леонтьев С.Г., Явелов И.С., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Ускач Т.М., Дупляков Д.В., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Маркин С.С. Неиммунотенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2 // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 6291. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6291.
 31. Затевахин И.И., Чупин А.В., Карпенко А.А., Савелло А.В., Золкин В.Н., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Иванов С.В., Семенов М.П., Семенов А.М., Маркин С.С. Интраартериальный тромболизис неиммунотенной стафилокиназой в сравнении с хирургическими методами лечения у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей различной степени ишемии: Протокол многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования ФОРПЕ // *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. – 2025. – Т. 31, № 1. – С. 142–151. DOI: 10.33029/1027-6661-2025-31-2-33-41

АВТОРЫ

Иванов Сергей Витальевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБНУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. ORCID ID: 0000-0003-0438-9108. E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Белецкий Игорь Петрович — доктор биологических наук, профессор по кафедре, директор ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН. ORCID ID: 0000-0003-0248-1840. E-mail: ipbeletsky@gmail.com

Захарова Марина Викторовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» РАН. ORCID ID: 0000-0003-0158-7088. E-mail: zemskovam@mail.ru

Пономарев Эдуард Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», заместитель главного врача по хирургической помощи ГУЗ «ГКБ СМП № 25». ORCID ID: 0000-0001-8391-6193. E-mail: ponomarev.ea@kb25.ru

Чефранова Жанна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2106-7461. E-mail: zchef31@gmail.com

Константинов Сергей Леонидович — заведующий кардиологическим отделением № 2 ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». ORCID ID: 0000-0001-8876-0343. E-mail: konstantinov5@yandex.ru

Стрябкова Галина Ивановна — врач-кардиолог, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». ORCID ID: 0009-0000-4685-1802. E-mail: galina-stryabkova@mail.ru

Лыков Юрий Александрович — врач невролог, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». ORCID ID: 0000-0002-4185-5502. E-mail: y250994@gmail.com

Елеманов Улукпан Амантаевич — заведующий неврологическим отделением для больных с нарушением мозгового кровообращения «Калужская областная клиническая больница». ORCID ID: 0000-0002-7442-5760. E-mail: ulukpa@mail.ru

Чуприна Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением для больных с нарушением мозгового кровообращения «Воронежская областная клиническая больница № 1». ORCID ID: 0000-0002-2103-3771. E-mail: chuprinasveta@mail.ru

Маркин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича». ORCID ID: 0000-0002-0242-0282, E-mail: phospholipovit@ibmc.msk.ru

Авторы глубоко признательны кандидату медицинских наук, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения РФ по Центральному федеральному округу,
Светлане Евгеньевне Чуприной (07.08.1973–10.06.2025),
талантливому неврологу, безвременно ушедшей при подготовке данной публикации.

