

№1 (87)
2020

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Рисунки к статье А. А. Погоцкой, Д. П. Политовой
«Идентификация растительных порошков в составе таблеток
микроскопическим методом анализа» (С. 62–66)**



Эпидермис с многоугольными клетками

Устьичный аппарат парацитного типа

Кристаллоносная обкладка сосудистого пучка

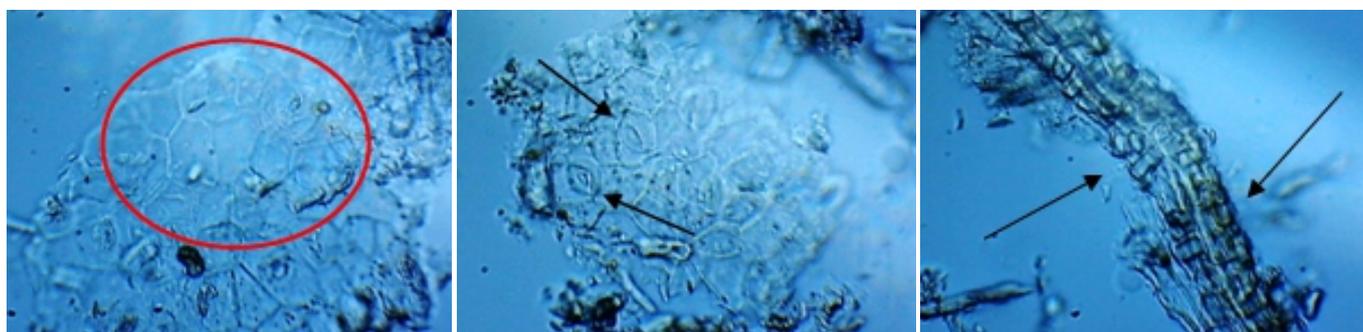


Одиночные друзы оксалата кальция



Одноклеточный конический бородавчатый волосок, присоединенный к фрагментам эпидермиса

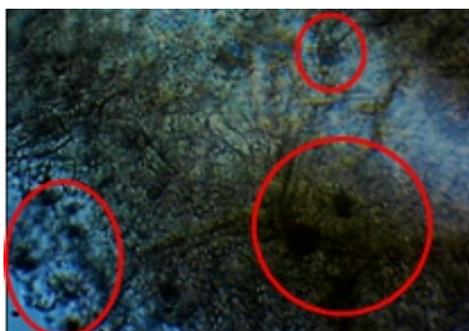
Рисунок 1. – Диагностические анатомические признаки индивидуального растительного порошка сены листьев



Эпидермис с многоугольными клетками

Устьичный аппарат парацитного типа

Кристаллоносная обкладка сосудистого пучка



Одиночные друзы оксалата кальция



Одноклеточный конический бородавчатый волосок, присоединенный к фрагментам эпидермиса

Рисунок 2. – Диагностические анатомические признаки растительного порошка сены листьев в таблетках «Сенна-Д»

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия

Бузук Г.Н. (*зам. главного редактора*), Генералов И.И., Глембоцкая Г.Т. (Москва), Голяк Н.С. (Минск), Дорофеева Т.А., Егорова С.Н. (Казань), Жебентяев А.И., Жерносек А.К., Ибрагимова Г.Я. (Уфа), Игнатьева Е.В., Козловский В.И., Конорев М.Р. (*зам. главного редактора*), Кугач В.В. (***главный редактор***), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С., Куркин В.А. (Самара), Моисеев Д.В., Мушкина О.В. (Минск), Пивовар М.Л., Пиманов С.И., Покачайло Л.И., Сачек М.М. (Минск), Сливкин А.И. (Воронеж), Сушков С.А. (*зам. главного редактора*), Тарасова Е.Н., Фадеев В.И., Хишова О.М., Хейдоров В.П., Хуткина Г.А., Царенков В.М. (Минск), Чуешов В.И. (Харьков), Щастный А.Т., Яранцева Н.Д. (Минск).

Редакционный совет

Алексеев Н.А. (Минск), Боковинова Т.Н. (Москва), Бурак И.И., Гапанович В.Н. (Минск), Глушанко В.С., Годовальников Г.В. (Минск), Гореньков В.Ф. (Минск), Гурина Н.С. (Минск), Дубовик Б.В. (Минск), Жарков Л.В. (Минск), Иванаускас Л.П. (Каунас, Литва), Игнатенко В.С. (Минск), Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н. (Минск), Краснюк И.И. (Москва), Ламан Н.А. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест), Литош С.В. (Гродно), Малашко Н.В. (Минск), Масленкина О.В. (Минск), Матлавска И. (Познань, Польша), Наркевич И.А. (Санкт-Петербург), Орлова Е.А., Романенко Е.А. (Могилев), Сапего Л.А. (Гомель), Сосонкина В.Ф. (Минск), Шеряков А.А. (Минск), Щупакова А.Н., Яремчук А.А. (Минск).

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство №112 от 12.03.2009г.

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ

М. Р. Конорев
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА 6

А. А. Кирилюк
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 18**

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский
**АНАЛИЗ РЫНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЯГКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 37**

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

М. Г. Романова, А. Г. Бузук
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ТРЕХ ВИДОВ AGASTACHE 43

М. Г. Романова, А. Г. Бузук
**ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА DRACOSERHALUM
MOLDAVICA L., КУЛЬТИВИРУЕМОГО В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ 49**

Н. А. Кузьмичева
**КОРА ИВЫ ОСТРОЛИСТНОЙ (SALIX ACUTIFOLIA Willd.) И ИВЫ ПУРПУРНОЙ
(SALIX PURPUREA L. (s.l.)) КАК ИСТОЧНИК ИЗОСАЛИПУРПОЗИДА 54**

А. А. Погоцкая, Д. П. Политова
**ИДЕНТИФИКАЦИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОРОШКОВ В СОСТАВЕ ТАБЛЕТОК
МИКРОСКОПИЧЕСКИМ МЕТОДОМ АНАЛИЗА 62**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, С. Г. Стёпин, В. И. Поткин
**8,16-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-ДЕКАГИДРО-
3,3,11,11-ТЕТРАМЕТИЛАКРИДИНО[4,3-с]АКРИДИН-1,9-ДИОНА.
СООБЩЕНИЕ 2 67**

С. Г. Стёпин, Р. А. Родионова, М. А. Стёпина, Е. А. Дикусар
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
СПИРТОВЫХ НАСТОЕК ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ 1. 74**

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

О. М. Хишова
**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ МАЗИ
С ДИФЕНГИДРАМИНОМ И ПРОКАИНОМ 81**

Г. В. Адаменко
**МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА СПИРТСОДЕРЖАЩИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ 87**

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

*А. Л. Церковский, Е. А. Скоринова, О. И. Гапова, С. А. Петрович, И. И. Возмитель,
О. А. Касьян, А. В. Бледнов*
**ОБ ОПЕРАЦИОНАЛЬНОМ КОМПОНЕНТЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ
СТУДЕНТА ВГМУ 100**

ХРОНИКА

В. Ф. Сосонкина
**О РАБОТЕ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОБЩЕСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ «ФАРМАБЕЛ» В 2019 ГОДУ 105**

ОБЗОРЫ

УДК 616.72-002.77:615.03

М. Р. Конорев

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Основное место в лечении ревматоидного артрита занимают базисные (стандартные и таргетные синтетические) противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС и тсБПЛС), биологические лекарственные средства (БЛС), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Терапия НПВС проводится для уменьшения болей в суставах. Метотрексат (сБПЛС) должен быть частью первой лечебной стратегии, которая должна быть начата сразу после установления диагноза ревматоидного артрита. При противопоказаниях или ранней непереносимости метотрексата следует использовать другие сБПЛС (лефлуномид или сульфасалазин). Короткие курсы глюкокортикоидов могут быть использованы при инициации или смене сБПЛС. Если цель лечения не достигнута при применении первого сБПЛС, возможна замена на другое сБПЛС, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует добавить к лечению БЛС или тсБПЛС. Если лечение БЛС или тсБПЛС оказалось неуспешным, то следует начать терапию другим БЛС или тсБПЛС. Если у пациента сохраняется стойкая ремиссия после отмены глюкокортикоидов, следует рассмотреть возможность отмены БЛС, особенно, если пациент получает комбинированную терапию с сБПЛС. В дальнейшем может быть рассмотрено снижение дозы сБПЛС вплоть до полной отмены.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, стандартные и таргетные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС, тсБПЛС), биологические лекарственные средства (БЛС), глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – это системное аутоиммунное ревматическое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим, симметричным, эрозивным артритом (синовитом) преимущественно периферических суставов и системным поражением внутренних органов [1, 2]. Ревматоидный артрит вызывает разрушение суставов и, следовательно, часто приводит к инвалидизации и смертности. Конституциональные симптомы, включая усталость, недомогание и утреннюю скованность, являются общими. Ревматоидный артрит характеризуется рядом внесуставных поражений таких органов, как кожа, сердце, легкие и глаза.

Ревматоидный артрит в МКБ-10:

М05 Серопозитивный ревматоидный артрит;

М06 Другие ревматоидные артриты;

М05.0 Синдром Фелти;

М05.1 Ревматоидная болезнь легких;

М05.2 Ревматоидный васкулит;

М05.3 Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем;

М06.0 Серонегативный ревматоидный артрит;

М06.1 Болезнь Стилла у взрослых;

М06.9 Ревматоидный артрит неуточненный.

Для лечения РА применяют нелекарственное лечение и лечение с применением лекарственных средств (ЛС).

Цель нелекарственного лечения РА: Уровень образования (интеллекта) имеет большое значение, чтобы помочь пациенту понять свое заболевание и научиться справляться с его проявлениями и последствиями. Физиотерапия и физические упражнения иницируются, чтобы помочь улучшить и поддерживать диапазон движений, увеличить мышечную силу и уменьшить боль. Ортопедические меры включают реконструктивные и замещаю-

щие хирургические операции.

Цель фармакотерапии РА: контроль воспаления, устранение боли и скованности в суставах, поддержание активного образа жизни и функции опорно-двигательного аппарата, предотвращение повреждения суставов [1–5].

Лечение ревматоидного артрита существенно изменилось за последние 30 лет. Тогда на фармацевтическом рынке находилось мало ЛС, которые обладали либо слабым терапевтическим эффектом, либо были вообще неэффективны из-за своей токсичности (риск превышал пользу от применения). Кроме этого, оптимальные дозировки ЛС и начало лекарственного лечения РА еще не были четко определены для некоторых ЛС. Доступные методы лечения применялись чаще всего в поздней стадии РА, а самой важной целью данного лечения считалось облегчение симптомов заболевания [6–9].

В настоящее время фармакотерапия РА направлена на патогенез заболевания, цель данного лечения – длительный период ремиссии и/или низкий уровень активности болезни. На сегодняшний день для достижения этой цели на фармацевтическом рынке уже имеются в наличии многочисленные эффективные лекарственные средства.

Для лечения РА на фармацевтическом рынке имеется большое количество эффективных базисных противовоспалительных лекарственных средств (БПЛС). Опубликован ряд международных и национальных согласительных документов по эффективному использованию БПЛС в клинической практике [1–5, 10, 11].

Цель исследования – представить современные подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита на основании обзора литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск в базах данных PubMed, Medline, научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, научно-практических журналах с использованием следующих ключевых слов: ревматоидный артрит; стандартные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС; метотрексат (МТХ), лефлуномид, сульфасалазин); глюкокортикоиды (ГК); биологические лекарственные средства (БЛС): ингибиторы факто-

ра некроза опухоли (ФНО; адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб), абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, клазакизумаб, сарилумаб и сирукумаб; биосимиляры (БС); таргетные синтетические БПЛС (тсБПЛС; ингибиторы Янус-киназы (Jak) тофацитиниб, барицитиниб); нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Финальный поиск осуществлен в ноябре 2019 г. В работе использовали методы исследования: анализ, сравнение, группировку данных.

В работе применяли следующие уровни доказательности (таблица):

Уровни доказательности принятых рекомендаций.

Уровень доказательности принятых рекомендаций А: данные основаны на результатах метаанализов или многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Уровень доказательности принятых рекомендаций В: доказательства основаны на данных одного или двух РКИ с недостатками планирования.

Уровень доказательности принятых рекомендаций С: нет РКИ, есть данные немногочисленных клинических исследований (КИ), ретроспективных исследований, регистров, описание случаев.

Уровень доказательности принятых рекомендаций D: мнения экспертов.

Уровни доказательности результатов научных исследований.

Уровень доказательности результатов научных исследований 1 (1a – метаанализ РКИ; 1b – как минимум одно РКИ): доказательство и/или общее согласие того, что полученное лечение или вмешательство благоприятно, полезно, эффективно (убедительная польза).

Уровень доказательности результатов научных исследований 2 (2a – хорошо организованное контролируемое исследование без рандомизации; 2b – как минимум одно хорошо организованное квазиэкспериментальное исследование): большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности данного лечения или вмешательства (польза больше вреда).

Уровень доказательности результатов научных исследований 3 (неэкспериментальные исследования): доказательства противоречивы и/или существуют противоположные мнения относительно полез-

ности/эффективности данного лечения или вмешательства (польза больше вреда?).

Уровень доказательности результатов научных исследований 4 (мнение экспертов и/или авторитетных специалистов):

доказательство и/или общее согласие свидетельствуют о том, что полученное лечение или вмешательство не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может быть вредным (польза равна вреду).

Таблица – Уровни доказательности

	А (метаанализ или несколько РКИ)	В (1–2 РКИ с недостатками)	С (нет РКИ; есть КИ, описание случаев)	Д (мнение экспертов)
1 (убедительная польза)	ПУ	ПУ	ВУ	НУ
2 (польза>вреда)	ПУ	ПУ	ВУ	НУ
3 (польза>вреда?)	ВУ	ВУ	НУ	НУ
4 (польза=вреда)	НУ	НУ	НУ	НУ

Примечания: 1А, 1В, 2А, 2В – приемлемые уровни для рекомендаций (ПУ); 3А, 3В, 1С, 2С – возможные уровни для рекомендаций (ВУ); 4А, 4В, 3С, 4С, 1D, 2D, 3D, 4D – несоответствующие рекомендациям уровни (НУ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные подходы к организации фармакотерапии РА

Организация фармакотерапии РА должна опираться на совместное принятие решений пациентом и ревматологом. Принятие совместного решения пациентом и врачом-ревматологом охватывает все аспекты заболевания: информацию о болезни и ее рисках, методах оценки заболевания, терапевтической цели и возможных средствах ее достижения, разработке плана лечения и оценки соотношения польза/риск для индивидуальной терапии [1, 2, 12].

Решение о лечении РА должно приниматься исходя из активности заболевания, прогрессирования структурных повреждений, сопутствующей патологии и безопасности терапии [5].

Ревматологи являются специалистами, которые должны в первую очередь осуществлять наблюдение за пациентами с РА. Этот подход определяет важность оказания специализированной медицинской помощи при таком сложном заболевании, как РА. Установлено, что наблюдение ревматологом имеет значительные преимущества для пациента, выражающиеся в раннем начале терапии, профилактике дальнейших повреждений и снижении потребности в хирургическом лечении. Более того, ревматологи имеют наибольший опыт использования сБПЛС и БЛС, который включает профиль побочных реакций при приеме этих лекарственных средств и

опыт лечения сопутствующих заболеваний [13–16].

Ревматоидный артрит требует высоких индивидуальных, медицинских и социальных затрат, которые должны быть учтены лечащим врачом-ревматологом. Этот подход подчеркивает, что эффективная терапия РА, несмотря на свои прямые затраты, снизит экономическую нагрузку на отдельных пациентов, их семьи и общество, которая включает как прямые медицинские, так и косвенные расходы (стойкая потеря трудоспособности и досрочный выход на пенсию). В этом контексте следует иметь в виду, что существуют дополнительные прямые медицинские расходы, кроме тех, которые образуются непосредственно при лечении проявлений РА. Это затраты на лечение сопутствующих заболеваний, связанных с воспалительным процессом. В то же время экономически эффективные подходы к лечению должны быть предпочтительными, пока безопасность и результативность соизмеримы по сравнению с более дорогостоящими методами лечения. В ряде стран высокая стоимость лечения является ведущим фактором, ограничивающим доступность современных методов лечения, и этот фактор следует учитывать при выборе стратегии лечения [17–20].

Цели терапии при ревматоидном артрите

Лечение РА должно быть направлено на достижение и поддержание ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента. В этом случае мы рас-

считаем 2 терапевтические цели: ремиссия, особенно у пациентов, не принимавших ранее БПЛС, и низкая активность заболевания преимущественно у тех пациентов, предшествующее лечение которых было неэффективно. Так как только клиническая ремиссия или низкая активность заболевания указаны как цель лечения, любая более высокая активность заболевания должна рассматриваться как неадекватный контроль РА, требующий коррекции лечения, если состояние пациента это позволяет. Взаимодействие с пациентом для уточнения и согласования цели лечения, средств ее достижения имеет основополагающее значение. В этом случае подчеркивается именно быстрое достижение цели, а не стремление достигнуть ее в более отдаленном будущем. Данное утверждение основано на том, что большинство пациентов, которые не имеют значительного улучшения через 3 месяца или не достигли цели лечения через 6 месяцев, уже не достигнут желаемого состояния в будущем. Исключением являются те пациенты, у которых активность заболевания снижена до уровня, близкого к целевому уровню.

Оценка ремиссии ревматоидного артрита. Ремиссия РА определяется по соответствующим значениям индексов SDAI (Simplified Disease Activity Index – упрощенный индекс активности болезни) или CDAI (Clinical Disease Activity Index – клинический индекс активности болезни), которые коррелируют с отсутствием субклинического синовита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и сонографии, а также с отсутствием прогрессирования суставных повреждений. Более того, недавние стратегические клинические исследования, в которых оценивали достижение ремиссии по данным ультразвукового исследования (УЗИ) по сравнению с клинической оценкой, не выявили преимуществ визуализации над клиническими методами, но показали значительные экономические недостатки визуализационного метода.

Оценка активности заболевания. Активность заболевания также должна быть четко определена и правильно оценена. Измерения, в которых большой вклад имеют С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов (например, DAS28, Disease Activity Score – оценка активности заболевания), не дают надежных ре-

зультатов при использовании ЛС, взаимодействующих с реактантами острой фазы воспаления, таких как антицитокиновые ЛС (особенно блокаторы ИЛ-6) или Якингибиторы. Важно, чтобы достигнутое целевое состояние было устойчивым. Термин «устойчивое» в настоящее время точно не определен, в исследованиях применяются разные определения, но группой экспертов предлагается использовать минимум 6-месячный период (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А) [21–26].

При активном РА требуется частый мониторинг (каждые 1–3 месяца) активности заболевания, и если нет улучшения в течение 3 месяцев или цель не достигнута через 6 месяцев после начала лечения, следует провести коррекцию терапии. Частота мониторинговых наблюдений должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от уровня активности заболевания: если пациент имеет высокую активность заболевания, то более часто, но не реже 1 раза в месяц, и менее часто – 1 раз в 6–12 месяцев, если цель лечения достигнута и удерживается. Для оценки активности заболевания следует использовать комбинированные индексы, которые включают суставной счет (DAS28, SDAI, CDAI) и ACR-EULAR критерии для определения ремиссии. Коррекция лечения через 3 месяца основана на том, что, если минимальные улучшения за этот период не достигнуты, вероятность достижения цели лечения минимальна. С другой стороны, если наблюдается 50 % снижение активности заболевания, оцененной по комбинированному индексу, то существуют значительные шансы достичь цели. Коррекция лечения подразумевает оптимизацию дозы метотрексата (или другого сБПЛС) или частоты применения, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов при наличии одного или нескольких оставшихся с активным воспалительным процессом суставов. У некоторых пациентов цель лечения не может быть полностью достигнута в течение 6 месяцев. Однако если активность заболевания практически достигла целевого значения, возможно отложить принятие окончательного решения на несколько недель, учитывая то, что часть пациентов может достигать цели несколько позже, чем через 6 месяцев. Соответственно, для принятия решения о коррекции лечения следует учи-

тывать изменения активности заболевания по сравнению с начальным уровнем (уровень доказательности 2b) [21, 27–30].

Терапия стандартными синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными средствами (сБПЛС; метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) должна быть начата сразу после установления диагноза РА. Эта рекомендация подразумевает установление диагноза как можно раньше, что отражено в классификационных критериях ACR-EULAR 2010–2016 гг. (ACR, American College of Rheumatologists – Американская коллегия ревматологов; EULAR, European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига). Преимущества ранней инициации лечения сБПЛС (так рано, насколько это возможно) заключаются в возможном предотвращении повреждения суставов у большинства пациентов (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А) [31–33].

Тактика назначения лекарственных средств

Основное место в лечении РА занимают нестероидные противовоспалительные средства, стандартные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), глюкокортикоиды, биологические лекарственные средства (ингибиторы фактора некроза опухоли (адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), анти-CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), блокатор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб), клазакизумаб, сарилумаб и сирукумаб), таргетные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (ингибиторы Янус-киназы – тофацитиниб, барицитиниб) (класс рекомендаций А).

Терапия НПВС проводится для уменьшения боли в суставах. Основной эффект НПВС – симптоматический (анальгетический). НПВС не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз заболевания. Потенциально опасные побочные реакции (ПР) отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (класс рекомендаций А). Для снижения риска ПР применение НПВС при РА должно быть максимально ограни-

чено. При длительной терапии НПВС (при наличии гастроинтестинальных факторов риска) проводится профилактика ПР (прием ингибиторов протонной помпы). Гастроинтестинальные факторы риска: возраст > 65 лет; гастродуоденальные язвы с кровотечением и перфорацией в анамнезе; сердечная, почечная и печеночная недостаточность; прием высоких доз НПВС; сочетанный прием НПВС (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты); прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов; инфекция *Helicobacter pylori*; наличие ревматоидного фактора (РФ), особенно в высоких титрах [34–38].

Метотрексат должен быть частью первой лечебной стратегии. Профиль эффективности и безопасности (особенно в присутствии фолиевой кислоты), возможность индивидуализировать дозу и удобный метод применения, а также низкая стоимость метотрексата позволяют оставаться ему якорным (первым) лекарственным средством для пациентов с РА как при монотерапии, так и в комбинации с другими ЛС. Более того, установлено, что терапия метотрексатом снижает коморбидность и смертность при РА. В клинических исследованиях при раннем РА терапия метотрексатом в течение 6 месяцев даже без дополнительного назначения глюкокортикоидов приводила к ответу ACR70 (критерии улучшения Американской коллегии ревматологов – 70 % улучшения показателей активности, или 5 из 7 показателей). Такой результат наблюдали у 25 % пациентов, что соответствует низкой активности заболевания). Доза метотрексата должна быстро повышаться (начинать с дозы 10–15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели), обычно до 25–30 мг в неделю, перорально или подкожно и сопровождаться дополнительным приемом фолиевой кислоты до максимально переносимой дозы (класс рекомендаций В). Ответ на метотрексат следует оценивать через 8–12 недель приема. У 40 % пациентов может быть достигнута низкая активность заболевания при быстрой эскалации дозы до 25 мг в неделю. Должны приниматься во внимание противопоказания и ранняя токсичность. Пациентам азиатской популяции следует назначать более низкие дозы метотрексата, в Китае рекомендовано не превышать дозу в 20 мг в неделю, в Японии – 16 мг в неделю (уровень до-

казательности 1a, класс рекомендаций A) [7, 30, 39–43].

При противопоказаниях или ранней непереносимости метотрексата в качестве первой лечебной стратегии следует использовать лефлуномид или сульфасалазин. При противопоказаниях для приема метотрексата (заболевания печени или почек) наилучшей альтернативой является назначение лефлуномида 20 мг/сутки без нагрузочной дозы или сульфасалазина с повышением дозы до 3 г/сутки. В более ранних исследованиях указывалась сходная эффективность этих лекарственных средств по сравнению с метотрексатом, однако последний использовали в значительно меньших дозах. Новых исследований для опровержения предыдущих выводов не проводилось. Среди всех описанных выше лекарственных средств только сульфасалазин имеет приемлемый профиль безопасности при беременности. Противомаларийные ЛС (гидроксихлорохин или хлорохин) все еще используются, особенно в комбинационной терапии или в качестве монотерапии у пациентов с очень легким течением заболевания, особенно в Китае. Установлено, что противомаларийные ЛС имеют значительный положительный эффект на обмен липидов и глюкозы, а также могут снижать кардиоваскулярный риск (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [43–49].

Если цель лечения не достигнута при применении первого сБПЛС и отсутствуют факторы неблагоприятного прогноза, следует назначить другое сБПЛС. Неблагоприятные прогностические факторы: умеренная (после терапии сБПЛС) и высокая активность заболевания [50], высокий уровень белков острой фазы [51, 52], большое количество суставов с признаками воспаления [51–53], наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), особенно в высоких титрах [51, 54], сочетание вышеперечисленных факторов [55, 56], наличие ранних суставных эрозий [51], отсутствие эффекта при лечении двумя и более сБПЛС [57]. Ранняя непереносимость ЛС не должна рассматриваться как терапевтическая неудача, которая требует немедленного перехода к следующей фазе алгоритма лечения. В этом случае следует использовать другое

сБПЛС (уровень доказательности 5, класс рекомендаций D).

Короткие курсы глюкокортикоидов могут быть использованы при инициации или смене сБПЛС в разных дозах и с разной частотой введения, однако дозы ГК должны быть снижены до полной отмены так быстро, насколько это клинически обосновано. Дополнительная эффективность глюкокортикоидов при комбинационной терапии является установленным фактом. В то же время при сравнении эффективности комбинационной терапии глюкокортикоидами и сБПЛС с терапией сБПЛС и БЛС не выявлено значимых различий. Использование низких доз остается дискуссионным, в настоящее время так принято обозначать суточную дозу преднизолона, равную или меньше 7,5 мг. Недавние клинические исследования показали сходную эффективность коротких курсов глюкокортикоидов в дозе больше 7,5 мг/сутки, в частности при пероральном приеме 30 мг в качестве стартовой дозы, при внутримышечном введении 120 мг метилпреднизолона или однократной внутривенной пульс-терапии 250 мг метилпреднизолона. Поэтому решение о дозе и пути введения глюкокортикоидов следует принимать индивидуально. Терапия глюкокортикоидами не требуется при назначении тсБПЛС или БЛС, так как их действие развивается быстрее и может возникнуть риск инфекционных осложнений. Поэтому использование глюкокортикоидов в комбинации с сБПЛС в качестве бриджинг-терапии следует продолжать до достижения максимального эффекта с использованием одного режима дозирования. Эксперты подчеркивают, что снижение дозы глюкокортикоидов проводится постепенно до полной их отмены, обычно в течение 3-х месяцев с начала лечения, в исключительных случаях – в течение 6 месяцев. Следует избегать длительного приема глюкокортикоидов, особенно в дозе выше 5 мг/сутки вследствие возникновения дополнительных рисков. Несмотря на то, что некоторые из этих рисков могут быть связаны с высокой активностью РА, установлено повышение общей и сердечно-сосудистой смертности при приеме глюкокортикоидов в дозе свыше 7,5 мг в день (по преднизолону) и кумулятивной дозе 40 г. Недопустимо назначение глюкокортикоидов вместо сБПЛС при неадекватном ответе на применение последних,

так как это имеет низкую эффективность и значительные побочные реакции. Если глюкокортикоиды не могут быть отменены в сроки, указанные выше, терапию БПЛС следует расценивать как неэффективную. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов может использоваться для единичных воспаленных суставов (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [49, 58–65].

Если цель лечения не достигнута при применении первого сБПЛС и присутствуют факторы неблагоприятного прогноза, следует добавить к лечению БЛС или тсБПЛС, текущая практика рекомендует начинать с БЛС. В настоящее время доступны ряд БЛС: ингибитор ФНО (адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб), блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (в ближайшее время возможно появление других блокаторов рецептора ИЛ-6, таких как сарилумаб, клазакизумаб и сирукумаб); ритуксимаб (анти-В-клеточный агент). Показано применение как биологических оригинаторов, так и одобренных биосимилярных БЛС. Также рекомендовано включать в лечение тсБПЛС, в частности ингибиторы янускиназы тофацитиниб, и в будущем другие ЛС, такие как барицитиниб. Опубликованы новые данные о долгосрочной безопасности ингибиторов Янус-киназы и лучшей эффективности барицитиниба по сравнению с блокаторами ФНО. Преимущества в назначении БЛС перед тсБПЛС основаны на долгосрочных данных регистров для БЛС. Рекомендация использовать БЛС только у пациентов, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, не имеет убедительных доказательств в литературе, однако в большинстве исследований по БЛС и тсБПЛС критериями включения являлись высокая активность заболевания, наличие аутоантител и предшествующее повреждение суставов, то есть именно пациентов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Специальных исследований, в которых бы проводилось сравнение БЛС у пациентов, имеющих и не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, не проводилось. В отдельных пост-хок (post-hoc) анализах установлено, что эффективность ингибиторов ФНО не была связана с наличием или отсутствием факторов неблагоприятного прогноза. Все одобренные БЛС могут использоваться без какой-либо

иерархии, в то же время следует отметить, что биоаналоги имеют преимущество перед оригинаторами БЛС и тсБПЛС, так как они не уступают по эффективности и безопасности, но стоят дешевле (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [55, 56, 66–69].

БЛС и тсБПЛС следует комбинировать с сБПЛС, а при невозможности комбинированной терапии блокаторы эффектов ИЛ-6 и тсБПЛС имеют преимущество перед другими БЛС. Монотерапия другими БЛС является менее эффективной по сравнению с монотерапией метотрексатом (сБПЛС). Для того, чтобы повысить эффективность лечения ингибиторами ФНО, метотрексат может использоваться в дозе 7,5–10 мг в неделю, учитывая, что переносимость низких доз встречается очень редко. Возникновение антилекарственных антител, индуцированное иммуногенностью БЛС, может быть причиной вторичного отсутствия ответа на лечение. Внедрение рутинного тестирования антилекарственных антител и уровня лекарственного средства в крови в настоящее время не рекомендовано, учитывая то, что даже при обнаружении антилекарственных антител и низкого уровня лекарственного средства в крови хороший ответ на лечение не приводит к отмене лекарственного средства. Применение метотрексата позволяет снизить частоту образования антилекарственных антител (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [70–74].

Если лечение БЛС или тсБПЛС оказалось unsuccessful, то следует начать терапию другим БЛС или тсБПЛС, при отсутствии эффекта первого ФНО-ингибитора пациенту может быть назначен другой ФНО-ингибитор или БЛС с другим действием. Следует отметить, что в настоящее время неизвестно, будет ли эффективен второй ингибитор Янус-киназы после отсутствия ответа на первый. Это же касается второго блокатора рецептора и лиганда ИЛ-6 после неэффективности тоцилизумаба. Также недостаточно данных об эффективности и безопасности ингибиторов ФНО после БЛС с другим механизмом действия. Если лечение вторым ингибитором ФНО оказалось неэффективным, то следует назначить БЛС с другим механизмом действия. Если оригинатор БЛС был неэффективен, не следует назначать биосимилар этой же молекулы и на-

оборот (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А) [75–78].

Рекомендации

по сокращению объема терапии

Если у пациента сохраняется стойкая ремиссия после отмены глюкокортикоидов, следует рассмотреть возможность отмены БЛС, особенно если пациент получает комбинированную терапию с сБПЛС. Отмена лекарственного средства предполагает снижение дозы или увеличение интервала между введениями. Если после отмены БЛС развилось обострение РА, то у большинства пациентов (> 80 %) наблюдается возвращение хорошего ответа на лечение (у 20 % пациентов этого не наблюдается), и пациенты должны быть информированы об этом. Обнаружен ряд предикторов, позволяющих выявить тех пациентов, у которых отмена БЛС может быть более эффективна, в частности, ранний РА, глубина улучшения и длительность ремиссии [79–81]. Необходимы проспективные исследования, которые позволят более подробно изучить эти аспекты (уровень доказательности 2b, класс рекомендаций В).

Если у пациента сохраняется стойкая ремиссия, может быть рассмотрено снижение дозы сБПЛС вплоть до полной отмены. В целом, новых данных в пользу или против этой рекомендации не получено, и среди мнений ученых и экспертов наблюдаются противоречия. В первую очередь, следует рассматривать возможность снижения дозы сБПЛС и в исключительных случаях – полную отмену базисной терапии. Ряд экспертов настаивает на том, что сБПЛС вообще не следует отменять (уровень доказательности 4, класс рекомендаций С) [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре современные подходы к фармакотерапии РА базируются на самых последних данных в области управления РА. Они обобщают современные представления о подходе к лечению РА на основе общих принципов и международных рекомендаций. Придерживаясь этих принципов и рекомендаций, в том числе совместное принятие решений, определение цели лечения, регулярная оценка активности заболевания соответствующими инструментами, и применяя последовательность назначения ЛС, как предложено

в стратегии достижения цели, мы получим в целом положительный результат у подавляющего большинства пациентов с РА. Тем не менее, значительная часть пациентов, несмотря на все усилия, не достигнет цели, и для этих пациентов потребуются новые лекарственные средства. Новая информация, касающаяся клинических исследований по стратегиям лечения, прогнозирования, инновационных БПЛС, станет доступной в ближайшем будущем. Появятся новые данные по программе исследований, включая точные подходы к фармакотерапии РА, которые позволят предсказать, основываясь на данных рандомизированных клинических исследований, у кого будет лучший ответ на конкретное БПЛС в определенной стадии заболевания. Мы надеемся, что представленные в данном обзоре современные подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита найдут применение в клинической практике и будут использоваться для разработки различных клинических рекомендаций.

SUMMARY

M. R. Konorev
MODERN APPROACHES TO DRUG
TREATMENT OF RHEUMATOID
ARTHRITIS

Conventional synthetic (cs) (standard and targeted synthetic (ts)) anti-inflammatory drugs (csDMARDs, tsDMARDs), biological (b) DMARDs, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) take the main place in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). NSAIDs are used to reduce joint pains. Methotrexate (csDMARDs) should be a part of the first treatment strategy that should be started immediately after making diagnosis of RA. In case of contraindications or early intolerance to methotrexate other csDMARDs (leflunomide or sulfasalazine) should be used. Short courses of glucocorticoids may be used in case of initiation or change of csDMARDs. If the treatment target is not achieved with the first csDMARDs it may be changed to another csDMARDs and when poor prognostic factors are present, bDMARDs or tsDMARDs should be added to the treatment. If the treatment with bDMARDs or tsDMARDs was not successful then treatment with other bDMARDs or tsDMARDs should be started. If the patient is in persistent remission after withdrawal of glucocorticoids then bDMARDs withdrawal, espe-

cially if the patient receives combination therapy with csDMARDs, should be considered. Further, reduction of csDMARDs dose up to complete withdrawal can also be considered.

Keywords: rheumatoid arthritis, conventional synthetic (cs) and targeted synthetic (ts) disease-modifying anti-inflammatory drugs (csDMARDs, tsDMARDs), biological (b) DMARDs, glucocorticoids (GC), non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: клинические рекомендации / Е. Л. Насонов [и др.]; под общ. ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 68 с.

2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов [и др.]; под общ. ред. Е. Л. Насонова. – М.: Алмаз, 2006. – 118 с.

3. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 631–637.

4. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 964–975.

5. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 960–977.

6. Wilske, K. R. Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis / K. R. Wilske, L. A. Healey // *J. Rheumatol.* – 1990. – Vol. 17, Suppl. 25. – P. 4–7.

7. Visser, K. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / K. Visser, D. van der Heijde // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1094–1099.

8. Primer on the rheumatic diseases / H. R. Schumacher [et al.]. – 10th edn. Atlanta, GA: Arthritis Foundation, 1993. – 349 p.

9. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial / A. van der Heide [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 124. – P. 699–707.

10. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task

force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / B. Combe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 34–45.

11. On Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years) / R. Luqmani [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – P. 1167–1169.

12. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the eumusc.net project / M. A. Stoffer [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 902–905.

13. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective / J. Widdifield [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63. – P. 53–57.

14. Robinson, P. C. Time to treatment in rheumatoid arthritis: factors associated with time to treatment initiation and urgent triage assessment of general practitioner referrals / P. C. Robinson, W. J. Taylor // *J. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 267–273.

15. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study / D. Kyburz [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – Vol. 50. – P. 1106–1110.

16. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? / D. E. Feldman [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52. – P. 452–459.

17. Holloway, K. The world medicines situation 2011. Rational use of medicines. WHO/EMP/MIE/2011.2.2. / K. Holloway, L. van Dijk. – Geneva: World Health Organization, 2011.

18. The changing landscape of biosimilars in rheumatology / T. Dörner [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 974–982.

19. Nasonov, E. L. Does Russia need a treat-to-target initiative? / E. L. Nasonov, D. E. Karateev // *Rheumatology (Oxford).* – 2015. – Vol. 54. – P. 381–382.

20. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 276–289.

21. Aletaha, D. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point / D. Aletaha, F. Alasti, J. S. Smolen // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1479–1485.
22. Time to achieve remission determines time to be in remission / L. G. Schipper [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12. – P. R97.
23. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis / G. Sakellariou [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 245–249.
24. Smolen, J. S. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63. – P. 43–52.
25. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? / R. Fleischmann [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1132–1137.
26. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial / E. A. Haavardsholm [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P. i4205.
27. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 3226–3235.
28. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial / D. van der Heijde [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1326–1333.
29. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naïve patients with early erosive rheumatoid arthritis (AGREE) / J. S. Smolen [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 157.
30. High remission and low relapse with prolonged intensive DMARD therapy in rheumatoid arthritis (PRINT): a multicenter randomized clinical trial / R. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – P. e3968.
31. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study / D. Kyburz [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – Vol. 50. – P. 1106–1110.
32. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study / C. S. Moura [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 197.
33. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis / K. P. Machold [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 495–502.
34. Singh, G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage / G. Singh, S. Triadafilopoulos // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59. – P. 1210–1217.
35. Lanas, A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal injury / A. Lanas // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 147–156.
36. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs // *Prescribe Int.* – 2011. – Vol. 20. – P. 216–219.
37. Strategy for long-term NSAID therapy. Essentials Gastroenterology and Hepatology / S. Vavricka [et al.]. – 2nd edition, Falk Foundation e. V. – 2017. – P. 77.
38. Павлюков, Р. А. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев // *Росс. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 45–52.
39. Visser, K. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / K. Visser, D. van der Heijde // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1094–1099.
40. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 276–289.

41. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis / M. C. Wasko [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 334–342.
42. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naive patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 96–104.
43. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression / T. Atsumi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 75–83.
44. Cutolo, M. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen / M. Cutolo, H. Bolosiu, G. Perdriset // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52. – P. 1132–1140.
45. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1004–1009.
46. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation / C. Götestam Skorpen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 795–810.
47. Katz, S. J. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action / S. J. Katz, A. S. Russell // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 278–281.
48. Hage, M. P. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role / M. P. Hage, M. R. Al-Badri, S. T. Azar // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 5. – P. 77–85.
49. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients / T. S. Sharma [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – P. e002867.
50. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor-blockade / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 823–827.
51. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial / J. S. Smolen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 702–710.
52. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system / M. A. van Leeuwen [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 20–27.
53. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients / D. M. Van der Heijde [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 519–525.
54. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years / D. L. Scott [et al.] // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1. – P. 1108–1111.
55. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study / K. Visser [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1333–1337.
56. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis / N. Vastesaeger [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48. – P. 1114–1121.
57. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity – the early RA network (ERAN) / P. Kiely [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50. – P. 926–931.
58. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study) / J. L. Nam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 75–85.
59. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology / F. Buttgerit [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 718–722.

60. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial / P. H. de Jong [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1331–1339.
61. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial / P. Verschueren [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 27–34.
62. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab // J. Listing [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 415–421.
63. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force / C. Strehl [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 952–957.
64. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / I. del Rincón [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 264–272.
65. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs / E. H. Choy [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1288–1293.
66. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study [Abstract] / P.C. Taylor [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 67, Suppl. 10. – P. L2.
67. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study / D. H. Yoo [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 355–363.
68. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy / J. Y. Choe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 58–64.
69. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 51–57.
70. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial / L. Klareskog [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 675–681.
71. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment / F. C. Breedveld [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 26–37.
72. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 19–26.
73. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis / R. N. Maini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1552–1563.
74. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial / G. R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1037–1044.
75. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis / M. Schoels [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1303–1308.
76. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study / J. S. Smolen [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 2763–2774.

77. VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist / V. Torrente-Segarra [et al.] // *Reumatol. Clin.* – 2016. – Vol. 12. – P. 319–322.

78. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial / S. H. Manders [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 134.

79. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial / J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 843–850.

80. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis / Y. Tanaka [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31, Suppl. 78. – P. 522–527.

81. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions / G. Schett [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1428–1437.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8(0212) 58-13-87,
Конюев М. Р.

Поступила 18.11.2019 г.

УДК 615.2:615.03

А. А. Кирилюк

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена клинико-фармакологическим особенностям лекарственных средств, предназначенных для симптоматического лечения простудных заболеваний. Наиболее часто посетители аптек обращаются к фармацевтическому специалисту за консультацией по вопросу выбора того или иного комбинированного противопростудного лекарственного средства. В работе приведена классификация активных компонентов в комбинированных противопростудных лекарственных средствах. В их состав могут входить анальгетик-антипиретик, деконгестант, противоаллергическое средство, антиоксиданты, ангиопротекторы, кофеин, противовирусные и противокашлевые средства. Систематизирована информация по показаниям к применению и противопоказаниям, побочным реакциям и лекарственным взаимодействиям с позиции причинно-следственных связей, опирающихся на фармакодинамические и фармакокинетические особенности лекарственных средств. Отдельная роль в статье отведена фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям. Установлено, что парацетамол, хлорфенамин, лоратадин, кофеин и декстрометорфан метаболизируются системой цитохрома P450 и имеют потенциал к конкурентным лекарственным взаимодействиям с другими лекарственными средствами. Проанализирован ассортимент комбинированных противопростудных лекарственных средств на белорусском фармацевтическом рынке. В Республике Беларусь зарегистрировано 28 комбинированных противопростудных лекарственных средств, одно из которых отпускается по рецепту врача. С целью оказания рациональной фармацевтической помощи посетителям аптек, приобретающим симптоматические противопростудные лекарственные средства, для фармацевтических работников разработан алгоритм фармацевтического консультирования.

Ключевые слова: простуда, лекарственное средство, лекарственные взаимодействия, фармацевтическая помощь.

ВВЕДЕНИЕ

В осенне-зимний период ежегодно наблюдается повышение заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Как правило, взрослые болеют ОРВИ 2–3 раза в год, дети – от 6 до 12 раз. Эпидемии гриппа и ОРВИ возникают чаще всего зимой, однако эпизодические вспышки могут регистрироваться как в осенне-зимний, так и зимне-весенний периоды [1–3]. Различные ОРВИ, в том числе и грипп, имеют схожую симптоматику. Наиболее часто в сезон ОРВИ посетители обращаются в аптеку с жалобами на головную боль, повышенную температуру, общее недомогание, чихание и насморк. Как правило, фармацевтический работник предлагает посетителю симптоматическую терапию, заключающуюся в приеме комбинированных противопростудных лекарственных средств (далее – комбинированные ППЛС). Данные лекарственные средства (далее – ЛС) снижают повышенную температуру тела, жар и заложенность носа [4]. Современный фармацевтический рынок комбинированных ППЛС разнообразен: они отличаются по составу, фармакологическим эффектам, формам выпуска. Однако их применение – это кратковременная терапия, которая ограничивается сроком не более 5 дней. Комбинированные ППЛС облегчают общее состояние и улучшают качество жизни пациента, но не устраняют причину заболевания [2, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись инструкции по медицинскому применению ЛС для медицинских и фармацевтических специалистов (ангриколд, гриппофлекс 325, антигриппин, антигриппин для детей, негринпин, неофлю 325, фасторик, ангримакс, ангримакс нео, орвиколд, терафлю, грипполек, антифлу, тайлофен хот, афлумед, афлумед с сорбитолом, максиколд рино, грипполек плюс, ринзип, гро-студин, гриппомикс, гриппомикс с фруктозой, гриппостад С, ларивикс, триалгин, фармавекс), научные публикации в научно-практических журналах и интернет-ис-

точниках, информационные базы данных (rceth.by, drugbank.ca, drugs.com, bioinformatics.charite.de). В работе использовали такие методы исследования, как контент-анализ, сравнения, группировка данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В состав комбинированных ППЛС включают анальгетик-антипиретик (парацетамол, иногда допускается ибупрофен), блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения (фенирамина малеат, хлорфенамина малеат) или второго поколения (лоратадин, цетиризин), системный деконгестант (фенилэфрин), противовирусный компонент (римантадин), антиоксидантный компонент (рутин, аскорбиновая кислота), иногда может добавляться кофеин [5, 6]. Механизм действия ЛС комплексный:

- анальгетик-антипиретик снимает лихорадку и жар, головную боль;
- деконгестант стимулирует α_1 -адренорецепторы, что приводит к сужению сосудов, снижению их проницаемости, уменьшению отека слизистой оболочки носа, количества отделяемого из носа и, как следствие, облегчению носового дыхания;
- блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α_1 -адренорецепторов;
- кофеин повышает работоспособность пациентов при острых респираторных инфекциях, устраняя ощущения вялости и уменьшая головную боль;
- антиоксиданты снижают повышенную проницаемость и ломкость сосудов [6–9].

К компонентам комбинированных ППЛС, устраняющим основные симптомы простудных заболеваний, можно отнести анальгетик-антипиретик, деконгестант и блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов. В то же время антиоксиданты и ангиопротекторы, кофеин, противовирусные и противокашлевые ЛС усиливают фармакологические эффекты других компонентов и оказывают дополнительное терапевтическое действие. Комбинированные ППЛС выпускаются в форме таблеток, капсул или порошков для приго-

товления раствора. Одним из требований, предъявляемых к ним, является, помимо безопасности и эффективности, наличие ЛС нескольких фармакологических групп в своем составе. За счет комплексного воздействия они являются ЛС выбора из-за более удобного применения (в отличие от монотерапии ЛС, входящими в их состав) [5, 10, 11].

Основным показанием к применению комбинированных ППЛС является кратковременное симптоматическое лечение гриппа и простудных заболеваний, со-

провождающихся болевым синдромом и лихорадкой, сильным ознобом, ломотой в теле, насморком, заложенностью носа, чиханием [9–11].

Фармакодинамика противопростудных лекарственных средств

Фармакодинамика определяет механизм действия и фармакологические эффекты ЛС [8]. Фармакологические особенности анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов приведены в таблице 1 [11–13].

Таблица 1. – Фармакодинамика анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов

ЛС	Механизм действия
Парацетамол (Анальгетик-антипиретик)	– неизбирательный ингибитор ЦОГ; блокируя ЦОГ-2, регулируя синтез простагландинов ПГЕ ₂ и ПГF _{2α} (активные медиаторы, ответственные за развитие боли и повышение температуры), снижает температуру и боль; – обладает умеренным анальгезирующим и жаропонижающим действием; – не оказывает ulcerогенного действия на слизистую ЖКТ.
Фенилэфрин (Деконгестант, α_1 -адреномиметик)	– вызывает сужение артериол, повышение диастолического артериального давления (АД) с возможной рефлекторной брадикардией (через стимулирование барорецепторов и повышение общего периферического сопротивления сосудов); – оказывает незначительное стимулирующее влияние на головной и спинной мозг; – сужает легочные сосуды и повышает давление в легочной артерии; – оказывает антиконгестивное действие (уменьшает отек, гиперемию слизистой оболочки носа, выраженность экссудативных проявлений).
Хлорфенамин Фенирамин (H_1 -блокаторы первого поколения)	– обладает антигистаминным действием (уменьшает отек слизистой оболочки носа и выработку слизи, слезотечение и насморк); – проявляет седативный эффект; – возможна блокада ионных каналов кардиомиоцитов; – оказывает М-холиноблокирующее действие; – короткого действия.
Лоратадин Цетиризин (H_1 -блокаторы второго поколения)	– оказывает антигистаминное действие (препятствует развитию отека, крапивницы и покраснения, зуда); – в меньшей степени блокирует калиевые каналы сердечной мышцы; – цетиризин ингибирует позднюю фазу агрегации эозинофилов в коже и конъюнктиве; – длительного действия.

Таким образом, данные компоненты комбинированных ППЛС облегчают состояние пациента, устраняют или уменьшают симптоматику заболевания: жар, лихорадку или высокую температуру, чихание, насморк, слезотечение и болевой синдром.

Также в состав комбинированных противопростудных ЛС, представленных на белорусском фармацевтическом рын-

ке, входят аскорбиновая кислота, рутин, кофеин, римантадин, кальция карбонат, гвайфенезин и декстрометорфан [11].

Аскорбиновая кислота обладает следующими свойствами:

– участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, углеводном обмене, активации дыхательных ферментов;

- обладает выраженными антиоксидантными свойствами, регулируя транспорт H^+ во многих биохимических реакциях;

- поддерживает коллоидное состояние межклеточного вещества и нормальную проницаемость капилляров (угнетает гиалуронидазу);

- регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, СЗ-компонента комплемента, интерферона), способствует фагоцитозу;

- тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландина и других медиаторов воспаления и анафилаксии;

- активирует протеолитические ферменты, повышает синтез протромбина [11].

Благодаря данным функциям аскорбиновая кислота наиболее часто дополняет состав комбинированных ППЛС, при этом усиливая фармакологические свойства других веществ, входящих в их состав (антигистаминное и противовоспалительное действие).

Для **рутина** (рутозида), являющегося витаминоподобным веществом и ангиопротектором, характерны следующие свойства:

- предотвращает развитие повышенной проницаемости и снижает ломкость сосудов, отечность и воспаление;

- оказывает противовоспалительное действие (за счет кверцетин-опосредованного ингибирования активации фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) – центральная роль в воспроизводстве медиаторов воспаления);

- укрепляет сосудистую стенку (снижая активность гиалуронидазы);

- восстанавливает капиллярное кровообращение [11].

Таким образом, рутин способствует противовоспалительному эффекту и нормализации проницаемости сосудов, тем самым усиливая противовоспалительное действие комбинированных противопростудных ЛС.

Кофеин – это стимулятор ЦНС, который оказывает следующие эффекты:

- спазмолитическое (расслабляющее) и общетонизирующее действие (расширяет бронхи, тонизирует сосуды головного мозга, стимулирует работу сердца) за счет ингибирования фосфодиэстеразы цАМФ (не только в ЦНС, но и в сердце, гладко-

мышечных органах, жировой ткани и скелетных мышцах);

- психостимулирующее действие (возбуждает двигательный центр и усиливает физическую активность);

- усиливает терапевтический потенциал парацетамола [11].

Таким образом, кофеин устраняет чувство усталости при простуде и других ОРВИ, а также усиливает действие парацетамола.

Римантадин – противовирусное ЛС, которое ингибирует репликацию вируса гриппа А. Однако доля штаммов вируса гриппа А (А(Н3N2) и А(Н1N1), и др.), резистентных к римантадину, чрезвычайно возросла и достигает 90–100 %. Также ВОЗ утверждает, что циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа устойчивы к амантадину и римантадину, поэтому их не рекомендуется применять в качестве монотерапии [3, 11].

Кальция карбонат предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, способствует нормальной свертываемости крови, передаче нервных импульсов, сокращению мышц и регуляции сердечной деятельности [11].

В качестве противокашлевых средств в комбинированные ППЛС включают гвайфенезин или декстрометорфан. **Гвайфенезин**, стимулируя рецепторы слизистой оболочки желудка, инициирует рефлекторную секрецию жидкости в дыхательных путях, что приводит к увеличению объема и снижению вязкости бронхиального секрета и обуславливает отхаркивающее действие. **Декстрометорфан** действует на кашлевой центр продолговатого мозга, подавляя тем самым непродуктивный раздражительный кашель. Однако декстрометорфан может привести к ухудшению выделения мокроты и повышению сопротивления дыхательных путей [11, 12].

Фармакокинетика противопростудных лекарственных средств

Фармакокинетика определяет путь ЛС от момента введения до выведения из организма. Исходя из особенностей фармакокинетики определяется кратность и длительность применения, возможность лекарственного взаимодействия, некоторых побочных реакций и противопоказаний [8]. Основные фармакокинетические параметры анальгетика-антипи-

ретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов приведены в таблице 2 [11, 14].

Таким образом, высокой биодоступностью обладают парацетамол и цетиризин. Средней биодоступностью обладают фенилэфрин, хлорфенамин и лоратадин. Фенирамин быстро всасывается, но обладает незначительной абсорбцией. Исходя из данных таблицы 2, среднее время наступления терапевтического эффекта компонентов составляет от 30 до 60 минут. Фенилэфрин обладает большим объемом распределения (184–543 л), в связи с чем может накапливаться в некоторых органах. У детей наблюдается более быстрая абсорбция хлорфенамина, более высокий клиренс и более короткий $T_{1/2}$, поэтому имеются возрастные ограничения по применению комбинированных ППЛС у детей [11]. Парацетамол, фенирамин и хлорфенамин проникают через ГЭБ, оказывая тем самым седативное действие.

Все компоненты комбинированных ППЛС активно метаболизируются в печени до неактивных метаболитов, за исключением лоратадина. При метаболизме парацетамола образуются пара-аминофенолы, которые обладают нефротоксическим действием (приводят к терминальной нефропатии, почечной колике, асептической пиурии, интерстициальному гломеруло-нефриту). Также под влиянием цитохро-

ма P450 образуется наиболее токсичный метаболит – N-ацетилбензохинонимин. При передозировке или приеме более высоких терапевтических доз парацетамола концентрация данного метаболита может превысить максимальный уровень, который не может быть связан с печенью. Не связанные конъюгаты с глутатионом (истощается их запас) вызывают повышение уровня метаболитов в крови. Повышенная аккумуляция метаболитов может привести к связыванию белков печени с ними с последующим некрозом печени и острой печеночной недостаточностью [11, 14–16]. Поэтому парацетамол противопоказан при заболеваниях печени.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический и билиарный циррозы) при приеме цетиризина увеличивается $T_{1/2}$ примерно на 50 %, а клиренс снижается на 40 % (коррекция дозы не требуется) [11].

Фенилэфрин метаболизируется с помощью фермента моноаминоксидазы (MAO), поэтому его назначение с ингибиторами MAO противопоказано [14]. Парацетамол и лоратадин являются субстратами изофермента CYP3A4 (кроме того, парацетамол метаболизируется CYP2E1, а лоратадин – CYP2D6). Поэтому при их одновременном применении возможно субстрат-субстратное взаимодействие, то есть взаимодействие, связанное с конкуренцией одного из ЛС за активный центр

Таблица 2. – Фармакокинетика анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов

ЛС	Парацетамол	Фенилэфрин	Хлорфенамин	Лоратадин	Фенирамин	Цетиризин
F*	60–70 %	38 %	25–50 %	40 %	Быстро всасывается	70 %
T_{max}	10–60 мин	0,75–2 ч	2–6 ч	1,3–2,4 ч	1,5–2 ч	1 ч
Связь с белками плазмы	15–25 %	95 %	72 %	97 %	–	93 %
Метаболизм	В печени, CYP2E1, CYP3A4	В печени, MAO	В печени, CYP2D6	В печени, CYP3A4, CYP2D6 (меньше)	В печени	В печени
$T_{1/2}$	2–2,5 ч	2,1–3,4 ч	14–25 ч	8,4 ч (3–20 ч)	16–19 ч	7–11 ч
Выведение	Почки (90 %)	Почки	Почки	Почки и ЖКТ (по 40 %)	Почки (75 %)	Почки
ГЭБ	+	–	+	–	+	–

Примечание: F – биодоступность, T_{max} – время, необходимое до достижения максимальной концентрации ЛС в крови, $T_{1/2}$ – период полувыведения, ГЭБ – прохождение через гематоэнцефалический барьер.

фермента, в результате чего происходит повышение концентрации второго ЛС в крови (а с ним возрастает риск побочных реакций и токсичности). Однако с учетом того, что данный фермент является главным для лоратадина и вторичным для парацетамола, можно предположить, что такое взаимодействие будет минимально. Аналогичная ситуация может возникать при совместном применении лоратадина с хлорфенамином, метаболизируемых изоферментом CYP2D6. Следует отметить возможные риски фармакокинетического лекарственного взаимодействия с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP2E1, CYP3A4, CYP2D6), в связи с чем следует соблюдать особую осторожность при совместном их применении с другими ЛС [11, 14, 16].

Выделение анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов осуществляется преимущественно почками, что следует учитывать при назначении данных ЛС пациентам с проблемами почек (снижение клиренса менее 10). Кроме того, нарушение функций почек приводит к повышению периода полувыведения. Это означает повышение концентрации ЛС в крови и, как следствие, – возможный риск развития побочных реакций и токсичности. Требуется соответствующее изменение режима дозирования. Поэтому тяжелая почечная недостаточность и другие заболевания почек яв-

ляются противопоказаниями к назначению парацетамола, лоратадина, цетиризина. Парацетамол и фенилэфрин имеют короткий T_{1/2}, что приводит к более быстрому наступлению равновесной концентрации. Несмотря на более высокий T_{1/2} у остальных ЛС, они включены в состав комбинированных ППЛС со сниженной в несколько раз дозировкой (от средней терапевтической). Данный показатель вместе со степенью связывания с белками плазмы, с целью поддержания терапевтического эффекта показывает необходимость применения данных ЛС не более 3–4 раз в сутки.

Таким образом, в комбинированных ППЛС вышеуказанные компоненты находятся в тесной фармакодинамической и фармакокинетической связи.

Фармакокинетические параметры компонентов, оказывающих противокашлевое, противовирусное, стимулирующее и витаминное действие, приведены в таблице 3 [8, 11, 14].

Все указанные компоненты обладают высокой абсорбцией: быстрой (кофеин и гвайфенезин) и медленной (римантадин и декстрометорфан). Однако, как видно из таблицы 3, они обладают низкой биодоступностью. Так, биодоступность аскорбиновой кислоты зависит от дозы: до 200 мг она составляет около 70 %, с повышением дозировки снижается до 20 %. В среднем терапевтический эффект наступает в течение 30–60 минут [11].

Таблица 3. – Фармакокинетика компонентов, оказывающих противокашлевое, противовирусное, стимулирующее и витаминное действие

ЛС	Рутин	Аскорбиновая кислота	Кофеин	Римантадин	Гвайфенезин	Декстрометорфан
F	10–15 %	20–70 %	Высокая абсорбция	Медленная абсорбция	10 %	Высокая абсорбция
T _{max}	1–9 ч	4 ч	30 мин – 2 ч	1–4 ч	15 мин	1,6–2,5 ч
Связь с белками плазмы	–	25 %	25-36 %	40 %	–	–
Метаболизм	В печени	В печени	В печени, CYP1A2, CYP2A6 (меньше)	В печени	В печени	В печени, CYP2D6, CYP3A4 (меньше)
T _{1/2}	10–25 ч	12,8 до 29,5 дней	3–7 ч (65–130 ч дети)	25–30 ч	1–5 ч	3–6 ч
Выведение	ЖКТ и почки	Почки и кишечник	Почки	Почки	Легкие и почки	Почки
ГЭБ	–	–	+	–	–	–

Все ЛС метаболизируются в печени до неактивных метаболитов с последующей глюкуронизацией (кофеин и декстрометорфан – с помощью ферментной системы P450). Аскорбиновая кислота метаболизируется преимущественно в печени в дезоксиаскорбиновую, а далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат, что способствует гипероксалурии (одна из побочных реакций) и образованию мочевых камней (из кальция оксалата). Поэтому аскорбиновая кислота применяется с осторожностью при мочекаменной болезни и оксалозе. Декстрометорфан метаболизируется CYP2D6 (в меньшей степени CYP3A4), поэтому способен вступать в фармакокинетические взаимодействия (субстрат-субстрат, ингибиторы и индукторы ферментов) с парацетамолом (CYP3A4, низкая вероятность) и возможным высоким риском с хлорфенамином (CYP2D6) и с лоратадином (CYP3A4, CYP2D6) [11, 14, 16].

Данные ЛС быстро (в течение нескольких часов) выводятся почками из организма (витамины – через ЖКТ), что следует учитывать при назначении пациентам с проблемами почек (снижение клиренса менее 10).

Одним из вспомогательных компонентов комбинированных ППЛС является кальция карбонат. Для его усвоения необходима хлористоводородная кислота и витамин D. Биодоступность составляет около 27 %, связь с белками – около 40 %, выводится почками и ЖКТ. Для всасывания кальция и попадания его в кровь необходимо 1–2 часа. Концентрация кальция

в крови поддерживается на постоянном уровне (посредством гуморальной регуляции) [11]. Кальция карбонат входит в состав некоторых комбинированных ППЛС в достаточно малой дозировке. Таким образом, с учетом его низкой биодоступности, особенностей всасывания, системой поддержания на постоянном уровне концентрации кальция в крови лишь незначительная часть вещества будет поступать в кровотоки. В связи с этим возникают обоснованные сомнения в целесообразности наличия кальция карбоната в составе комбинированных ППЛС и оказание им заявленных фармакологических свойств.

Противопоказания к применению противопростудных лекарственных средств

Общими противопоказаниями к применению комбинированных ППЛС являются:

- повышенная гиперчувствительность к действующим и вспомогательным веществам (нарушения переносимости галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы);
- тяжелые заболевания печени и почек (в связи с метаболизмом в печени и выведением с помощью почек);
- беременность и период лактации;
- детский возраст (зависит от лекарственной формы) [11].

Специальные противопоказания для каждого компонента комбинированных ЛС представлены в таблице 4 [5, 6, 8, 12, 13].

Таблица 4. – Противопоказания и ограничения к применению противопростудных ЛС

Противопоказания	Применять с осторожностью
<i>Парацетамол</i>	
1) алкоголизм (ускорение метаболизма парацетамола и образования гепатотоксичных метаболитов).	1) доброкачественная гипербилирубинемия (в метаболизме парацетамола принимает участие фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза, который в дефиците – при синдроме Жильбера, проявляющемся желтухой); 2) пожилой возраст (снижение метаболической функции печени, что изменяет основные фармакокинетические параметры парацетамола); 3) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (фермент поддерживает глутатион, который защищает эритроциты, лейкоциты и гепатоциты от окисления. Его дефицит приводит к развитию гемолитической анемии, нарушению обмена железа и синтезу гема).

Продолжение таблицы 4.

Фенилэфрин	
1) ингибиторы MAO (совместное применение приведет к развитию гипертонического криза).	1) закрытоугольная глаукома (фенилэфрин может расширить зрачок. Мидриаз может сместить радужку глаза в угол и ускорить возникновение острого приступа закрытоугольной глаукомы при наличии исходного сужения угла); 2) повышенное давление (фенилэфрин вызывает сужение артериол и повышение АД); 3) заболевания сердечно-сосудистой системы (фенилэфрин может вызывать брадикардию и повышение АД); 4) тиреотоксикоз (при заболевании повышается чувствительность тканей к катехоламинам и симпатической стимуляции, что способствует усилению эффектов фенилэфрина и усугублению тяжести заболевания).
Хлорфенамин, Фенирамин	
1) работа, требующая высокой психической и двигательной активности, концентрации внимания (ЛС проникает через ГЭБ, что приводит к развитию снотворного эффекта); 2) глаукома; 3) задержка мочи; 4) гипертрофия предстательной железы (ЛС блокируют М-холинорецепторы, что приводит к нарушению аккомодации и повышению внутриглазного давления, снижению частоты мочеиспускания); 5) нарушение сердечного ритма, сердечно-сосудистые заболевания (ЛС блокируют М-холинорецепторы и калиевые каналы кардиомиоцитов, что приводит к удлинению интервала Q-T и развитию желудочковых аритмий).	1) бронхиальная астма (ЛС увеличивают вязкость мокроты, что способствует прогрессированию бронхиальной обструкции).
Лоратадин	
1) масса тела менее 30 кг.	1) тяжелые нарушения функции печени (ЛС интенсивно метаболизируется в печени).
Цетиризин	
1) терминальная стадия почечной недостаточности при клиренсе креатинина < 10 мл/мин ($T_{1/2}$ удлиняется в 3 раза, а общий клиренс снижается на 70%, необходима коррекция дозы).	1) хроническая почечная недостаточность (при клиренсе креатинина > 10 мл/мин требуется коррекция режима дозирования); 2) пожилой возраст (наблюдается снижение клубочковой фильтрации; $T_{1/2}$ повышается на 50%, а клиренс снижается на 40%); 3) эпилепсия (повышение судорожной готовности); 4) пациенты с предрасполагающими к задержке мочи факторами (ЛС повышает риск задержки мочи).
Аскорбиновая кислота	
1) тромбозы, склонность к тромбозам (аскорбиновая кислота повышает синтез протромбина, необходимого для образования тромба); 2) сахарный диабет (при длительном применении больших доз аскорбиновой кислоты возможно угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы); 3) гипероксалурия;	1) повышенная свертываемость (аскорбиновая кислота повышает синтез протромбина, необходимого для свертывания крови и образования тромба); 2) лейкопения (назначение аскорбиновой кислоты пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующими опухолями может усугубить течение данного процесса. Наблюдается повышение концентрации аскорбиновой кислоты в эритроцитах более чем в 2 раза);

Продолжение таблицы 4.

<p>4) нефролитиаз (аскорбиновая кислота метаболизируется в печени в дезоксиаскорбиновую и далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат, что способствует гипероксалурии и образованию мочевых камней из кальция оксалата);</p> <p>5) гемохроматоз;</p> <p>6) талассемия*;</p> <p>7) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.</p>	<p>3) заболевания почек (в связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты на синтез кортикостероидных гормонов необходимо следить за функцией почек и АД);</p> <p>4) полицитемия (при заболевании наблюдается повышенная продукция эритроцитов, что способствует всасыванию железа, которое необходимо для синтеза гема в эритроцитах, таким образом, уровень гемоглобина будет значительно повышен, что будет усугублять состояние пациента).</p>
Кофеин	
<p>1) повышенная возбудимость;</p> <p>2) нарушение сна;</p> <p>3) пожилой возраст (кофеин обладает психостимулирующим эффектом, что усугубляет состояние пациента, вызывает замедление сна, особенно у пожилых людей);</p> <p>4) артериальная гипертензия (кофеин способен повышать АД за счет расширения сосудов);</p> <p>5) острый инфаркт миокарда, пароксизмальная тахикардия, атеросклероз (кофеин усиливает сердечную деятельность, интенсивность сокращения миокарда, повышает АД);</p> <p>6) глаукома (кофеин способен повышать внутриглазное давление).</p>	<p>1) язвенная болезнь;</p> <p>2) аритмия (риск усиления аритмии);</p> <p>3) цирроз печени (риск передозировки вследствие нарушения метаболизма);</p> <p>4) гипотиреоз (риск усиления побочных реакций);</p> <p>5) тревожные расстройства (риск аггравации).</p>
Римантадин	
<p>1) тиреотоксикоз (возможно, римантадин способствует усилению симптоматики тиреотоксикоза за счет нарушения сердечного ритма, развития сердечной недостаточности и диспепсических проявлений со стороны ЖКТ).</p>	<p>1) заболевания сердца и нарушения ритма;</p> <p>2) пожилой возраст (на фоне артериальной гипертензии повышается риск развития геморрагического инсульта; римантадин может нарушать сердечный ритм);</p> <p>3) эпилепсия (при применении противосудорожной терапии возможно развитие судорожного припадка).</p>
Гвайфенезин	
<p>1) язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, желудочное кровотечение (за счет стимулирования слизистой оболочки ЖКТ усиливается секреция желез ЖКТ, что способствует ухудшению симптоматики заболевания);</p> <p>2) продуктивный кашель с обильным отхождением мокроты (гвайфенезин увеличивает объем мокроты и снижает ее вязкость при кашле с затрудненным отхождением мокроты).</p>	
Декстрометорфан	
<p>1) бронхиальная астма;</p> <p>2) бронхит (декстрометорфан может привести к ухудшению выделения мокроты и повышению сопротивления дыхательных путей);</p> <p>3) одновременный прием муколитических средств (декстрометорфан может вызывать задержку секрета, что приводит к снижению муколитического и отхаркивающего эффекта, с возможным развитием спадания бронхов).</p>	<p>1) влажный кашель (подавление кашлевого рефлекса может вызвать задержку секрета);</p> <p>2) нарушение функции печени (возможно снижение метаболизма декстрометорфана).</p>

Примечание: Объяснение приводится после таблицы в тексте.

Таким образом, согласно таблице 4, с осторожностью пожилым людям необходимо применять парацетамол, цетиризин, римантадин и кофеин. Глаукома и заболевания сердечно-сосудистой системы являются противопоказаниями для хлорфенамина, фенирамина, кофеина, фенилэфрина (с осторожностью). Для фенилэфрина и римантадина противопоказание – тиреотоксикоз. Пациентам с продуктивным кашлем противопоказано применение гвайфенезина и декстрометорфана. Бронхиальная астма является противопоказанием для декстрометорфана, хлорфенамина и фенирамина.

Отдельно следует отметить роль различных видов анемий и применение аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота противопоказана при гемохроматозе (чрезмерное накопление железа в органах и тканях) и сидеробластной анемии (анемия вследствие нарушения образования гема и повышения концентрации железа в плазме крови, органах и тканях), поскольку она способствует всасыванию железа, тем самым повышает его содержание в организме, что может усугубить течение заболевания. Аналогичная ситу-

ация наблюдается при таласемии (нарушение синтеза одной из цепей гемоглобина), когда возникает гипохромная анемия и разрушение эритроцитов, в результате чего повышается сывороточное содержание железа. При серповидноклеточной анемии (нарушение образования нормальных цепей гемоглобина) серповидные эритроциты быстро разрушаются, что ведет к высвобождению железа (особенно при повторяющихся гемолитических кризах) [8, 11–13].

Лекарственные взаимодействия противопростудных лекарственных средств

Для всех рассматриваемых ЛС характерны лекарственные взаимодействия с другими ЛС (в большей степени – фармакокинетические). В инструкциях по применению для комбинированных ППЛС указан низкий потенциал лекарственного взаимодействия между компонентами [11]. Однако для каждого компонента комбинированных ППЛС характерны лекарственные взаимодействия с другими ЛС, не входящими в состав комбинированных ППЛС (таблица 5) [11, 14, 17].

Таблица 5. – Лекарственные взаимодействия компонентов противопростудных ЛС

ЛС	Эффект взаимодействия
<i>Парацетамол</i>	
Индукторы микросомального окисления (<i>фенитоин, барбитураты, рифампицин, карбамазепин, этанол, изониазид, зверобоя трава</i> ; в меньшей степени – <i>глюкокортикостероиды, витамин Е, таурин, невирапин, эфавиренц, эхинацея</i>)	Ускорение расщепления парацетамола до гидроксिलированных гепатотоксичных метаболитов и повышение риска поражения печени
Ингибиторы ферментов микросомального окисления (ингибиторы CYP3A4, в частности миелотоксичные ЛС – <i>кетоназол, флуконазол, верапамил, дилтиазем, амиодарон, флувоксамин</i>)	Повышение гепатотоксичности парацетамола и риск поражения печени
Барбитураты	Снижение жаропонижающей активности парацетамола
Метоклопрамид, домперидон	Повышение скорости всасывания парацетамола
Антидепрессанты с антихолинергическими свойствами (<i>амитриптилин, имипрамин, тримипрамин</i>)	Снижение скорости всасывания парацетамола
Хлорамфеникол	Повышение $T_{1/2}$ хлорамфеникола в 5 раз
Ламотриджин	Снижение эффективности ламотриджина
Салициламид	Продление $T_{1/2}$ парацетамола и повышение его гепатотоксичности
Зидовудин	Повышение риска возникновения нейтропении

Продолжение таблицы 5.

Пробенецид	Блокада конъюгации парацетамола, что снижает его клиренс
Пероральные антикоагулянты	Потенцирование действия антикоагулянтов, что повышает риск кровотечений (если парацетамол принимается более 4 дней, по 4 г/сут). Необходим контроль международного нормализованного отношения (МНО)
Фенилэфрин	
Ингибиторы МАО	Усиление действия ингибиторов МАО и развитие гипертонического криза. Необходима отмена ингибиторов МАО за 2 недели до применения фенилэфрина
Трициклические антидепрессанты, симпатомиметики	Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений
Бета-блокаторы, антигипертензивные ЛС	Риск развития артериальной гипертонии, снижение эффективности ЛС
Сердечные гликозиды	Увеличение риска развития аритмий или сердечного приступа
Диуретики	Препятствие вазоконстрикции
Тиреоидные гормоны	Взаимное повышение риска возникновения коронарной недостаточности
Алкалоиды спорыньи	Повышение риска эрготизма
Хлорфенирамин	
Этанол	Усиление седативного действия
Производные морфина, нейролептики, барбитураты, анксиолитики, бензодиазепины, снотворные, седативные, антидепрессанты, Н1-блокаторы, гипотензивные средства центрального действия, баклофен	Усиление угнетающего эффекта на ЦНС
Сильные ингибиторы CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин, дулоксетин, хинидин, тербинафин) и умеренные (сертралин, амиодарон, ранитидин, ритонавир, верапамил, дилтиазем, дифенгидрамин, оральные контрацептивы, пропafenон, целекоксиб, эсциталопрам)	Возможно снижение метаболизма хлорфенамина, что может привести к повышению риска развития побочных реакций и токсичности ЛС
Бетагистин	Снижение эффекта бетагистина (аналог гистамина)
Нитроглицерин	Снижение всасывания нитроглицерина
Тиазидные диуретики	Повышение концентрации диуретиков в крови
Кофеин	Возможно взаимодействие, следует соблюдать осторожность
Фенилэфрин	
Аскорбиновая кислота	
Бензилпенициллин, тетрациклин	Повышение концентрации антибиотиков в крови
ЛС железа*	Улучшение всасывания (переводит трехвалентное железо в двухвалентное)
Алюминиевые антациды	Увеличение выведения алюминия с мочой
Пероральные контрацептивы, непрямые антикоагулянты	Снижение концентрации в крови данных ЛС
Этанол	Повышение клиренса этанола
Изопреналин, витамин В12, нейролептики	Снижение терапевтического действия данных ЛС
Трициклические антидепрессанты	Снижение канальцевой реабсорбции
Барбитураты	Выведение аскорбиновой кислоты с мочой
Индометацин	Снижение эффективности витамина С

Продолжение таблицы 5.

Производные кумарина, гепарина	Снижение антикоагулянтного эффекта
Кальция хлорид, салицилаты, кортикостероиды (длительное применение)	Истощение запасов витамина С
Фенирамин	
Ингибиторы МАО, антидепрессанты, барбитураты, транквилизаторы, наркотические ЛС, снотворные и седативные, этанол	Усиление угнетения ЦНС, усиление сонливости
Ингибиторы МАО	Увеличение антихолинергических эффектов фенирамина
Антихолинергические средства	Развитие паралитической непроходимости кишечника
Фотосенсибилизирующие средства	Усиление фотосенсибилизации
Эритромицин	Усиление действия и повышение токсичности антигистаминных средств
Фенитоин	Торможение метаболизма, что может привести к токсичности фенитоина
Оральные контрацептивы	Снижение эффективности фенирамина
Кофеин	
Снотворные средства	Снижение эффективности снотворных ЛС
Ацетилсалициловая кислота, парацетамол	Улучшение биодоступности данных ЛС
Эрготамин	Улучшение всасывание эрготамина в ЖКТ
Фенилэфрин	Снижение седативного действия
Римантадин	
Кофеин	Усиление возбуждающего эффекта кофеина
Противоэпилептические средства	Снижение эффективности противоэпилептических ЛС
Адсорбенты	Снижение всасывания римантадина
Вяжущие средства	
Обволакивающие средства	
Аскорбиновая кислота	Снижение эффективности римантадина вследствие усиления его выведения
Ацетозаламид	Усиление эффективности вследствие снижения экскреции римантадина
Натрия гидрокарбонат	
Парацетамол	Снижение концентрации римантадина на 11 %
Ацетилсалициловая кислота	
Циметидин	Снижение клиренса римантадина на 18 %
Интраназальная живая ослабленная вакцина	Возможно применение только по истечению 48 часов после отмены римантадина; римантадин не следует принимать в течение 2-ух недель после введения вакцины из-за препятствия репликации штаммов вируса
Лоратадин	
Ингибиторы СYP2D6 (<i>пароксетин, флуоксетин, дулоксетин, хинидин, тербинафин, ранитидин, ритонавир, верапамил, дилтиазем, эсциталопрам</i>) СYP3A4 (<i>ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, эритромицин, ципрофлоксацин, противогрибковые ЛС, верапамил, дилтиазем, амиодарон, грейпфрутовый сок, оральные контрацептивы</i>)	Увеличение уровня лоратадина, повышение частоты побочных реакций
Эритромицин	Снижение уровня эритромицина в крови на 15 %
Рутин	
Аскорбиновая кислота	Усиление действия витамина С

Продолжение таблицы 5.

Цетиризин	
Теофиллин	Стабильное увеличение AUC цетиризина на 19 % и теофиллина на 11 %
Диазепам	Заметное взаимодействие, возможно усиление гематотоксичности цетиризина
Ритонавир	Возрастание длительности действия цетиризина на 40 %, уменьшение действия ритонавира на 11 %
Миелотоксичные препараты	Усиление проявления гематотоксичности цетиризина
Гвайфенезин	
Седативные средства, миорелаксанты	Усиление действия данных ЛС
Противокашлевые средства	Затруднение отхождения мокроты при совместном применении
Бронхолитики, противомикробные средства, сердечные гликозиды	Совместимы при одновременном применении
Парацетамол	Увеличение скорости абсорбции парацетамола
Декстрометорфан	
ЛС угнетающие ЦНС	Усиление угнетения ЦНС
Ингибиторы MAO	Адренергический криз, шок, головокружение, коллапс, кома, летаргия, возбуждение, гипертензия, гиперпирексия, кровоизлияние в мозг, вялость, тошнота, психоз, судороги мышц и дрожание
Ингибиторы CYP2D6 (<i>хинидин, амиодарон, флуоксетин, и др.</i>)	Возможно снижение метаболизма декстрометорфана в печени и повышение его содержания в сыворотке крови

Примечание: * – выделенные полужирным шрифтом ЛС – возможно совместное применение, рациональное сочетание.

Как видно из таблицы 5, практически все ЛС, входящие в состав комбинированных ППЛС, необходимо применять с осторожностью с другими ЛС, разграничивая время их приема (минимум на 2–4 часа).

Парацетамол, декстрометорфан, фенилэфрин, хлорфенирамин и фенирамин нельзя принимать одновременно с ЛС, угнетающими функции ЦНС (седативные и снотворные средства, трициклические антидепрессанты, транквилизаторы, ингибиторы MAO, этанол), т.к. возможно усиление угнетения ЦНС. Следует контролировать МНО при совместном применении непрямых антикоагулянтов с парацетамолом (потенцирование действия) и аскорбиновой кислотой (снижение концентрации антикоагулянта). Также не следует принимать хлорфенирамин, фенирамин и аскорбиновую кислоту с пероральными контрацептивами ввиду снижения их эффективности. Парацетамол, фенилэфрин, декстрометорфан могут вступать во взаимодействия с антиаритмическими ЛС (в результате чего могут наблюдаться усиление токсического действия данных ЛС

на организм или повышение риска развития аритмий) и антигипертензивными средствами (повышение токсичности ЛС, риска развития побочных реакций и снижение антигипертензивного эффекта).

Возможно взаимодействие хлорфенирамина с кофеином и фенилэфрином, фенирамин может повышать гепатотоксичность парацетамола, поэтому следует соблюдать осторожность при применении данных комбинаций. Римантадин усиливает возбуждающий эффект кофеина (следует соблюдать осторожность). Под действием аскорбиновой кислоты и парацетамола происходит снижение эффективности римантадина. Поэтому наличие римантадина в парацетамолсодержащих комбинированных ППЛС является нерациональным.

Гвайфенезин увеличивает скорость абсорбции парацетамола, и таким образом эффект достигается быстрее. Рутин усиливает действие аскорбиновой кислоты. Кофеин снижает седативное действие фенилэфрина. Данные сочетания ЛС являются рациональными.

Однако ЛС, метаболизирующиеся с помощью изоферментов цитохрома P450 (парацетамол, хлорфенамин, лоратадин, кофеин, декстрометорфан), обладают потенциалом взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются такими же изоферментами или с лекарственными средствами, индуцирующими или ингибирующими этот изофермент. При субстрат-субстратном взаимодействии будет наблюдаться конкуренция за субстрат (определяется скоростью метаболизма, степенью связывания с белками плазмы, временем достижения максимальной концентрации ЛС в крови, биодоступностью и т.д.). Индукторы фермента цитохрома P450 усиливают его активность, ускоряя биотрансформацию и снижая $T_{1/2}$, приводя к снижению концентрации ЛС в крови и как следствие – снижению фармакологического эффекта ЛС. Ингибиторы фермента, наоборот, замедляют биотрансформацию ЛС, что ведет к повышению концентрации ЛС в крови, повышению $T_{1/2}$, кумуляции ЛС и увеличению риска развития побочных реакций [8, 16].

Побочные реакции противопростудных лекарственных средств

Поскольку в комбинированные ППЛС входит минимум три действующих вещества, то рациональной будет считаться комбинация, компоненты которой не вызывают аналогичных побочных реакций (чтобы избежать синергизма побочных реакций) или устраняют побочные реакции друг друга (таблица 6) [11–13].

В случае применения парацетамола может развиваться агранулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения и анемия. Поэтому он противопоказан при заболеваниях крови. Побочный эффект хлорфенамина и фенирамина – сонливость, однако для детей характерна парадоксальная реакция – возбуждение и бессонница. Нарушение зрения, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запоры, сердцебиение, повышение внутриглазного давления, нарушение концентрации внимания, координации движения, галлюцинации наблюдаются из-за М-холиноблокирующего действия [13].

При длительном применении кофеина возможно слабое привыкание (снижение действия кофеина связано с образованием в клетках мозга новых аденозиновых ре-

цепторов). Внезапное прекращение введения кофеина может приводить к усилению торможения ЦНС с явлениями утомления, сонливости и депрессии [11].

Рутин, аскорбиновая кислота, кофеин, гвайфенезин и декстрометорфан имеют наименьшее количество побочных реакций, в том числе по частоте. Фенилэфрин и цетиририн обладают наибольшим количеством побочных реакций.

Наиболее распространенными побочными реакциями для всех компонентов являются головная боль и головокружение, чувство возбуждения и беспокойства, диспепсические явления и аллергия. Данные эффекты будут выражены сильнее при комбинации компонентов, чем при их раздельном приеме (связано с синергизмом побочных реакций).

Ассортимент комбинированных противопростудных лекарственных средств

На белорусском фармацевтическом рынке по состоянию на 01.04.2019 г. зарегистрировано 28 комбинированных ППЛС (таблица 7) [11].

Как видно из таблицы 7, все комбинированные ЛС состоят из 13 различных сочетаний действующих веществ.

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами в США (FDA) в 2011 г. настоятельно рекомендовало фармацевтическим компаниям ограничивать дозирование парацетамола (не более 325 мг) в разовой дозе любой из лекарственных форм. Превышение дозы (суточная доза 3–4 г) парацетамола ведет к передозировке, сопровождающейся тяжелым поражением печени [18].

Большинство ЛС содержат 325 мг парацетамола, за исключением антигриппина для детей (250 мг), ангримакса (180 мг), антифлу кидс (160 мг), гриппостада С (200 мг) и фармавекса (300 мг).

Негринпин применяется с 18 лет; антигриппин, грипофлекс 325, неофлю 325, фасторик, грипполек плюс, ринзип, гростудин, гриппостад С, триалгин применяются с 15 лет; ангриколд, ангримакс, ангримакс нео, орвиколд, терафлю, грипполек, антифлу, афлумед, максиколдрин, гриппомикс, ларивикс, тайлофен, фармавекс применяются с 12 лет. Только антигриппин для детей и антифлу кидс применяются с 6 до 12 лет [11].

Таблица 6. – Побочные реакции компонентов противопростудных ЛС

Побочные реакции	Парацетамол	Фенилэфрин	Хлорфенамин	Лоратадин	Фенирамин	Цетиризин	Рутин	Аскорбиновая кислота	Кофеин	Римантадин	Гвайфенезин	Декстро-меторфан
Повышение АД		Ч					Р					
Артериальная гипертензия		ОР				?				Н		Р
Стенокардия		ОР										
Тахикардия		ОР	ОР	ОР	?	Р			Р	Н		
Аритмия		ОР		ОР	?							
Рефлекторная брадикардия		ОР										
Головная боль		Ч	Р	ОЧ	ОЧ	Ч	Н	Н	Р	Н	ОР	
Головокружение		Ч		Р	ОЧ	Н			Н	Н	ОР	Р
Сонливость			Р	Ч	ОЧ	Ч				Н	ОР	Р
Нарушение координации, торможение					ОЧ							
Возбуждение, беспокойство, раздражительность		Ч	?	Н	?	Н		Р	Н	Н		Р
Нарушение сна		Ч		Н		Р		Р	Р	Ч		?
Слабость, усталость		?	?	Ч	Ч	Н		Н		Н		
Тремор		?	Р			ОР			?	Н		Р
Парестезии		?		Н		Н			?			
Агранулоцитоз	ОР											
Тромбоцитопения	Р		?			ОР						
Анемия, нейтропения, лейкопения	ОР		?									
Нарушения мочевыделительной системы	Р											
Диспепсические явления	Р	Ч	?	ОР	Ч	Н	Н	Н	Р	Ч	ОР	Р
Угнетение дыхания		?										?
Бронхоспазм	Р									Н		
Отдышка										Н		
Потливость	Р	?										Р
Нарушение зрения		ОР	?	ОР	Ч	ОР						
Сухость во рту			?	ОР	Ч	?				Н		
Задержка мочеиспускания		ОР	ОР		?	ОР				ОР		
Нарушение концентрации внимания			?	Ч	ОЧ					Н		
Галлюцинации			?		?	Р				Н		
Нарушение функций печени	Р			ОР		Р				?		
Алопеция				ОР								
Повышение внутриглазного давления			ОР		Ч							
Звон в ушах				ОР	?					Н		
Мигрень						?						
Фарингит						Н						
Артралгия, миалгия						?						
Приливы							Н	Р				
Гипероксалурия, нефрокальциноз, глюкозурия								Н				
Гипергликемия	Р							Н	?			
Гипогликемия									?			
Анорексия					?					?		
Гастралгия										Н	Р	?
Блокада сердца										Н		
Отеки						Р						
Аллергия (анафилаксия, отек Квинке, сыпь)	Р	ОР		ОР	?	ОР	Р	Р		Н	ОР	Р

Примечание: Частота развития побочных реакций: ОЧ – очень часто, более 10 %; Ч – часто, от 1 до 10 %; Н – нечасто, от 0,1 до 1 %; Р – редко, от 0,01 до 0,1 %; ОР – очень редко, менее 0,01 %; ? – частота неизвестна.

Таблица 7. – Ассортимент комбинированных противостудных ЛС в Беларуси

ЛС	ЛФ	Производитель
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + аскорбиновая кислота</i>		
Ангриколд	порошок для приготовления раствора	ОАО «Экзон», Республика Беларусь
Грипофлекс 325	порошок для приготовления раствора	АО «Олайнфарм», Латвия
<i>Парацетамол + хлорфенамина малеат + аскорбиновая кислота</i>		
Антигриппин	порошок для приготовления раствора	Natur Produkt Pharma Sp.z.o.o, Польша, упаковано Иностранным производственно-торговым унитарным предприятием «Реб- Фарма», Республика Беларусь
Антигриппин для детей	таблетки шипучие	
Антифлу Кидс	порошок для приготовления раствора	Bayer Consumer Care AG, Швейцария
<i>Парацетамол + фенирамина малеат + аскорбиновая кислота</i>		
Негринпин	порошок для приготовления раствора	ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь
Неофлю 325	порошок для приготовления раствора	АО «Олайнфарм», Латвия
Фасторик	гранулы в пакетах	Plethico Pharmaceuticals Ltd., Индия, расфасовано и упаковано РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + римантадина гидрохлорид + аскорбиновая кислота + лоратадин + рутин + кальция карбонат</i>		
Ангримакс	капсулы	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + фенирамина малеат</i>		
Ангримакс нео	капсулы	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь
Орвиколд	порошок для приготовления раствора	СООО «Лекфарм», Республика Беларусь
Терафлю (лесные ягоды)	порошок для приготовления раствора	Novartis Consumer Health SA, Швейцария
Грипполек	порошок для приготовления раствора	ООО «АмантисМед», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + хлорфенирамина малеат</i>		
Антифлу	таблетки, покрытые оболочкой	Bayer Consumer Care AG, Швейцария
Тайлофен Хот	порошок для приготовления раствора	Nobel Пас, Турция
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + фенирамина малеат + аскорбиновая кислота</i>		
Афлумед	порошок для приготовления раствора	Иностранное производственное унитарное предприятие «Мед- интерпласт», Республика Беларусь
Афлумед с сорбитолом	порошок для приготовления раствора	Иностранное производственное унитарное предприятие «Мед- интерпласт», Республика Беларусь
Максиколд Рино	порошок для приготовления раствора	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Российская Федерация
Терафлю (лимон)	порошок для приготовления раствора	Novartis Consumer Health SA, Швейцария
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + фенирамина малеат + кофеин</i>		
Грипполек плюс	порошок для приготовления раствора	ООО «АмантисМед», Республика Беларусь
Ринзип	таблетки	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь
Гростудин	порошок для приготовления раствора	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + римантадина гидрохлорид + аскорбиновая кислота + цетиризин + кальция карбонат</i>		

Продолжение таблицы 7.

Гриппомикс	порошок для приготовления раствора	ООО «Лекфарм», Республика Беларусь
Гриппомикс с фруктозой		
<i>Парацетамол + хлорфенирамина малеат + кофеин + аскорбиновая кислота</i>		
Гриппостад С	капсулы	Stada Arzneimittel AG, Германия
<i>Парацетамол + фенирамина малеат + гвайфенезин</i>		
Ларивикс	порошок для приготовления раствора	ООО «АмантисМед», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + хлорфенирамина малеат + кофеин</i>		
Триалгин	порошок для приготовления раствора	Белорусско-голландское совместное предприятие ООО «Фармлэнд» (СП ООО «Фармлэнд»), Республика Беларусь
	таблетки	
<i>Парацетамол + аскорбиновая кислота + декстрометорфана гидробромид</i>		
Фармавекс (отпускается по рецепту врача)	порошок для приготовления раствора	ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь

Согласно инструкциям по применению комбинированные ППЛС применяются несколько раз в день по 1 капсуле (таблетке, порошку для приготовления раствора). Максимальная допустимая кратность применения составляет:

2 раза в сутки – антигриппин;

3 раза в сутки – грипофлекс 325, негринпин, неофлю 325, фасторик, ангримакс нео, орвиколд, терафлю, афлумед, максиколдрино, гриппомикс;

4 раза в сутки – ангриколд, грипполек, тайлофен хот, грипполек плюс, ринзип, гростудин, ларивикс, фармавекс;

6 раз в сутки – ангримакс;

8 раз в сутки – антифлу, триалгин;

12 раз в сутки – гриппостад С [11].

Таким образом, фармацевтическое консультирование посетителей аптек, приобретающих комбинированные ППЛС, должно включать:

1) рекомендацию обратиться к своему лечащему врачу для установки точного диагноза и назначения рациональной терапии;

2) определение цели приобретения комбинированных противопростудных ЛС (для устранения симптоматического комплекса – температура, жар, насморк и чихание, слабость; или же предполагаемая профилактика простудного заболевания в период эпидемиологического роста – объяснение отсутствия профилактического эффекта данных ЛС, информирование о ЛС, которые могут применяться в качестве лекарственной профилактики);

3) подбор комбинированных противо-

простудных ЛС в зависимости от цели приобретения: ЛС с деконгестантом – при легком течении заложенности носа; ЛС с антигистаминным средством (короткого или длительного действия) – при преобладании не только заложенности носа и ринореи, но и зуда и чихания; ЛС с деконгестантом и антигистаминным компонентами – при более тяжелом течении заболевания; ЛС с кофеином – при жалобе на усталость, вялость и сонливость;

4) уточнение у посетителя возраста и наличия заболеваний, при которых применение ряда ЛС может быть противопоказано (сахарный диабет – для аскорбиновой кислоты и ЛС, содержащих глюкозу, сахарозу и т.п.; глаукома, заболевания сердечно-сосудистой системы – для фенилэфрина, хлорфенамина, фенирамина, кофеина; алкоголизм – для парацетамола; артериальная гипертензия – для фенилэфрина и кофеина; тромбозы, анемия – для аскорбиновой кислоты; тиреотоксикоз – для римантадина и фенилэфрина; продуктивный кашель – для гвайфенезина и декстрометорфана; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – для гвайфенезина; бронхиальная астма – для декстрометорфана, хлорфенамина, фенирамина). Определенной подсказкой о наличии у пациента данных заболеваний может служить приобретение им дополнительных ЛС, в связи с чем необходимо предупредить посетителя о невозможности применения комбинированных ЛС (в т.ч. о возможных взаимодействиях). Необходимо отметить, что комбинированные противопростудные

ЛС противопоказаны при беременности и лактации, заболеваниях печени и почек. Пожилым людям также не рекомендуется применять данные ЛС.

5) предоставление информации о кратности и продолжительности приема комбинированных противогриппозных ЛС, рекомендация в случае ухудшения симптомов или отсутствия эффективности незамедлительно обратиться к врачу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированные противогриппозные лекарственные средства – это ЛС, предназначенные для кратковременного симптоматического лечения гриппа и других ОРВИ. Они устраняют или уменьшают проявление лихорадки, чихания, насморка, слезотечения и болевого синдрома. Фармакотерапия данными ЛС не должна превышать 3–5 дней. Как правило, они выпускаются в форме порошков для приготовления раствора для приема внутрь. Состав комбинированных противогриппозных средств включает минимум 3 компонента, которые дополняют друг друга и не влияют на фармакокинетику и способность вступать между собой в лекарственные взаимодействия. Однако из-за многокомпонентности данная группа ЛС имеет значительное количество противопоказаний и побочных реакций. Кроме того, несмотря на отсутствие значимых отрицательных межкомпонентных лекарственных взаимодействий, существует много разнообразных лекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами различных фармакологических групп. Широкий ассортимент комбинированных противогриппозных ЛС (28 ЛС) предписывает необходимость более рационального применения данных ЛС, в том числе более грамотной фармацевтической консультации посетителей аптек.

SUMMARY

A. A. Kirilyuk
FEATURES OF CLINICAL
PHARMACOLOGY OF COMBINED
COLD MEDICINES

The article is devoted to the clinical and pharmacological characteristics of medicines for symptomatic cold treatment. Most often customers ask pharmacists for advice to

choose a combined cold medicine. The article gives classification of the active components in combined cold medicines. Antipyretic-analgesic, decongestant, anti-allergic agent, antioxidants, angioprotectors, caffeine, antiviral and antitussive drugs are included in combined cold medicines. Information about indications and contraindications, adverse reactions and drug interactions according to pharmacodynamic and pharmacokinetic features of medicines is systematized. A particular role is given to pharmacokinetic drug interactions in the article. Paracetamol, chlorphenamine, loratadine, caffeine and dextromethorphan are stated to be metabolized by cytochrome P450 system and these have a potential risk for competitive drug interactions with other medicines. The assortment of combined cold medicines on the Belarusian pharmaceutical market is analyzed. 28 combined cold medicines are registered in the Republic of Belarus; only one medicine is sold by prescription. An algorithm of pharmaceutical consulting has been developed for pharmacists aimed at providing rational pharmaceutical care to customers buying symptomatic cold medicines.

Keywords: cold, a medicine, drug interactions, pharmaceutical care.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев, А. А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций / А. А. Зайцев // Терапевтический архив. – 2013. – № 3. – С. 102–106.
2. Актуальные вопросы о гриппе и других острых респираторных инфекциях и их профилактике [Электронный ресурс] // ГУ «Минский зональный центр гигиены и эпидемиологии». – Режим доступа: <http://www.minzchie.by/menucatnews/1664-2017-01-03-11-57-09.html>. – Дата доступа: 15.11.2017.
3. Грипп [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2018. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). – Дата доступа: 13.01.2019.
4. Мустафаев, Д. М. Актуальные вопросы лечения острых респираторных вирусных инфекций / Д. М. Мустафаев // Клиницист. – 2013. – № 3–4. – С. 109–117.
5. Панфилова, А. Л. Рынок комбинированных противогриппозных препаратов [Электронный ресурс] / А. Л. Панфилова. – Режим доступа: <http://provisor.com.ua/>

archive/2003/N21/art_34.php. – Дата доступа: 27.05.2019.

6. Илькевич, Т. Г. Анализ состава современных комбинированных препаратов, применяемых для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций / Т. Г. Илькевич, С. В. Тейге // Научный альманах. – 2015. – № 11–4 (13). – С. 73–78.

7. Сологуб, Т. В. Возможность комплексной терапии гриппа и ОРВИ с включением комбинированных препаратов / Т. В. Сологуб, В. В. Цветков, Г. С. Голобоков // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 102–105.

8. Аляутдин, Р. Н. Фармакология: учебник / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская; под ред. Р. Н. Аляутдина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с.

9. Орлова, Н. В. Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей / Н. В. Орлова, И. И. Чукаева // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 58–64.

10. Зайцев, А. А. Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: оценка клинико-экономической эффективности / А. А. Зайцев, О. И. Клочков // Архивь внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 48–52.

11. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 26.05.2019.

12. Крыжановский, С. А. Фармакология. В 2 т.: учеб. для студ. сред. проф. учебн. Заведений / С. А. Крыжановский. –

Т. 2. – Москва: Издательский центр «Академия», 2007. – 352 с.

12. Вдовиченко, В. П. Фармакология и фармакотерапия: Пособие для врачей / В. П. Вдовиченко. – Минск: Донарит, 2014. – 880 с.

13. The DrugBank database [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.drugbank.ca> – Data of access: 27.05.2019.

14. Косенко, И. М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций: Место комбинированных препаратов / И. М. Косенко // Медицинский совет. – 2014. – № 15. – С. 72–77.

15. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – Москва: Издательство «Реафарм», 2004. – 144 с.

16. Medscape [Electronic resource]. – Mode of access: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> – Data of access: 27.05.2019.

17. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study [Electronic resource] / R. Clark [et al.] // BMC Pharmacology and Toxicology 2012 12:11. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/1472-6904-12-11>. – Data of access: 27.05.2019.

Адрес для корреспонденции:

220005, г. Минск,
ул. В. Хоружей, 11,
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,
инспектор-провизор
организационно-фармацевтического отдела,
e-mail: ya.ceny2012@yandex.by,
Кирилюк А. А.

Поступила 08.07.2019 г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 616.31:615.453]:614.27

Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский

АНАЛИЗ РЫНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

За последнее десятилетие в мире увеличилась заболеваемость оппортунистическими инфекциями полости рта, в том числе кандидозом слизистой оболочки. Также в стоматологической практике важную роль играет вопрос фармакологической помощи при прорезывании зубов у детей. Использование пролонгированных лекарственных форм аппликационного действия в виде гелей может существенно увеличить эффективность оказания стоматологической помощи. В статье использованы методы анализа и сравнения вторичной маркетинговой информации. В результате исследования проанализирован внутренний рынок мягких стоматологических лекарственных средств Республики Беларусь. Выявлено наличие 10 торговых наименований лекарственных средств, относящихся к фармакотерапевтической группе «А01А стоматологические препараты». Изучена структура исследуемой подгруппы по предприятиям и странам-производителям, лекарственной форме и группам действия. Данные лекарственные средства представлены на фармацевтическом рынке Республики Беларусь 9 гелями и 1 пастой. Они поставляются 8 производителями из 5 стран мира, также одно лекарственное средство выпускается отечественным производителем.

Ключевые слова: *стоматологический гель, анализ рынка, фармацевтическая субстанция.*

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие в мире увеличилась заболеваемость оппортунистическими инфекциями полости рта, в том числе кандидозом слизистой оболочки. Проблема лечения и профилактики заболеваний пародонта является одной из ведущих проблем в стоматологической практике. Значимость данной проблемы определяется широкой распространенностью данных заболеваний в современном мире, сложностью их лечения, отрицательным влиянием на здоровье человека. Заболевания пародонта встречаются примерно у 90 % взрослого населения. До 50 % из них имеют среднюю и тяжелую степень [1, 2].

Из-за того, что лечение развившихся форм пародонтита требует значительных финансовых и временных затрат, которые увеличиваются с утяжелением течения заболевания, обеспечение пациентов соответствующей лечебной помощью (в том числе фармакологической) оказывается проблемой, которая не может быть решена

ни в одной стране мира. Так как кандидоз и пародонтит являются заболеваниями, вызванными микроорганизмами, актуально изучение рынка стоматологических средств, обладающих противомикробной активностью.

Помимо заболеваний, вызванных микроорганизмами, важную роль в стоматологической практике имеет вопрос фармакологической помощи при прорезывании зубов у детей. Этому процессу чаще всего сопутствует катаральное воспаление десны, в редких случаях с геморрагиями, что может вызвать боль, которая проходит в течение нескольких дней. У некоторых детей возникает небольшое увеличение температуры тела, возможно появление «гематомы прорезывания». Часто у детей наблюдается нарушение сна, снижение аппетита, что является причиной беспокойства родителей [3].

В настоящее время номенклатура лекарственных средств (ЛС), применяемых в стоматологии, достаточно велика. Она включает в себя ЛС, применяемые в различных аспектах стоматологической

практики в разных лекарственных формах (ЛФ).

Выбор ЛФ может обеспечить более эффективную фармакотерапию заболеваний различной природы [4]. В частности, существенный прогресс в оказании стоматологической помощи был достигнут благодаря применению пролонгированных аппликационных лекарственных форм в виде гелей. Гели являются структурированными системами, обладающими упругостью, эластичностью и способностью сохранять свою форму. Гели обладают способностью легко наноситься на поверхность слизистой оболочки полости рта, хорошо удерживаться на ней и обеспечивать длительный контакт с обработанной поверхностью, существенно пролонгируя действие препарата. Высокая вязкость дисперсионной среды гелей препятствует взаимодействию химически несовместимых веществ, что позволяет включать их в состав гелей [5–7].

Целью данной работы является изучение фармацевтического рынка стоматологических мягких ЛС в Республике Беларусь (РБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использован метод анализа и сравнения вторичной маркетинговой информации. В качестве информационного источника использовали статистическую информацию базы данных Medmarket [8] и Государственный реестр ЛС Республики Беларусь УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [9]. Во время работы применяли математический и логический методы исследования. Были проанализированы данные о ЛС, относящихся к фармакотерапевтической группе «А01А стоматологические препараты», выпускаемые в мягких лекарственных формах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ассортимент стоматологических мягких ЛС в РБ отражен в таблице 1.

Установлено, что на фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствует 10 торговых наименований стоматологических мягких ЛС, которые поставляются 8 зарубежными производителями из 5 стран мира (Германия, Великобритания, Латвия, Польша, Индия). Кроме того,

данные ЛС производятся 1 отечественным производителем (РУП Борисовский завод медицинских препаратов). 3 ЛС обладают преимущественно местноанестезирующим действием, 5 ЛС – противомикробным действием, 2 ЛС – ранозаживляющим действием.

Анализ объема фармацевтического рынка стоматологических мягких ЛС представлен на рисунке 1.

Установлено, что в 2018 году объем рынка стоматологических мягких ЛС составил 1,66 миллиона долларов США, из них 790 тысяч долларов США (47,5 % рынка) приходится на ЛС, обладающие местноанестезирующим действием; 631 тысяча долларов США (38,0 % рынка) – на ЛС, обладающие противомикробным действием; 239 тысяч долларов США (14,4 % рынка) – на ЛС, обладающие ранозаживляющим действием. С 2010 по 2014 год в исследуемом сегменте фармацевтического рынка наблюдался рост объема продаж во всех трех группах. В 2015 году было отмечено падение продаж на 35 %. Возможно, это связано с мировым экономическим кризисом. Однако в 2018 году уровень продаж исследуемого сегмента фармацевтического рынка восстановился до уровня 2012–2013 годов и его рост продолжается.

Установлено, что лидером рынка стоматологических мягких ЛС, оказывающих местноанестезирующее действие, является дентинокс (производство компании Дентинокс, Германия), обладающий местноанестезирующим, антисептическим и местным противовоспалительным действием и занимающий 80,0 % белорусского фармацевтического рынка (рисунк 2).

Указано, что дентинокс и калгель могут применяться в детской практике. Низкая доля рынка ЛС камистад может быть объяснена тем, что ЛС появилось на фармацевтическом рынке только в 2018 году. Обнаружено, что во всех ЛС, обладающих местноанестезирующим действием, в качестве активного ингредиента использовался лидокаина гидрохлорид.

Установлено, что все ЛС данной группы выпускаются в виде геля и фасуются в тубы объемом 10 г.

Анализ рынка стоматологических мягких ЛС, обладающих противомикробным действием, представлен на рисунке 3.

Таблица 1. – Стоматологические мягкие ЛС, присутствовавшие на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2018 году

Торговое наименование ЛС	Производитель	Фармакологическое действие	Активный фармацевтический ингредиент
Дентинокс	Дентинокс, Германия	Местноанестезирующее, антисептическое, местное противовоспалительное	Настойка цветков ромашки, лидокаина гидрохлорид, полидоканол
Калгель	Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз СА, Великобритания	Местноанестезирующее, антисептическое	Лидокаина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид
Камистад	Штада Артцнаймиттель АГ, Германия	Местноанестезирующее, противовоспалительное, антисептическое	Лидокаина гидрохлорид, ромашки цветков экстракт
Холисал	Польфа; Ельфа С.А., Польша	Противомикробное, противовоспалительное, местноанестезирующее	Холина салицилат, цеталкония хлорид
Метрогил дента	Юник фармасьютикал лабораториз, Индия	Противомикробное	Метронидазола бензоат, хлоргексидина бензоат
Метромезол-дент	РУП Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь	Противомикробное	Метронидазол, хлоргексидина биглюконат
Метродент	Синмедик, Индия	Противомикробное	Метронидазол, хлоргексидина биглюконат
Метродент-плюс	Синмедик, Индия	Противомикробное, местноанестезирующее	Метронидазол, хлоргексидина биглюконат, лидокаин
Стомагель	ЛМП, Латвия	Ранозаживляющее, местноанестезирующее	Метилурацил, Лидокаина гидрохлорид
Солкосерил	Меда фарма, Германия	Ранозаживляющее	Солкосерил, полидоканол

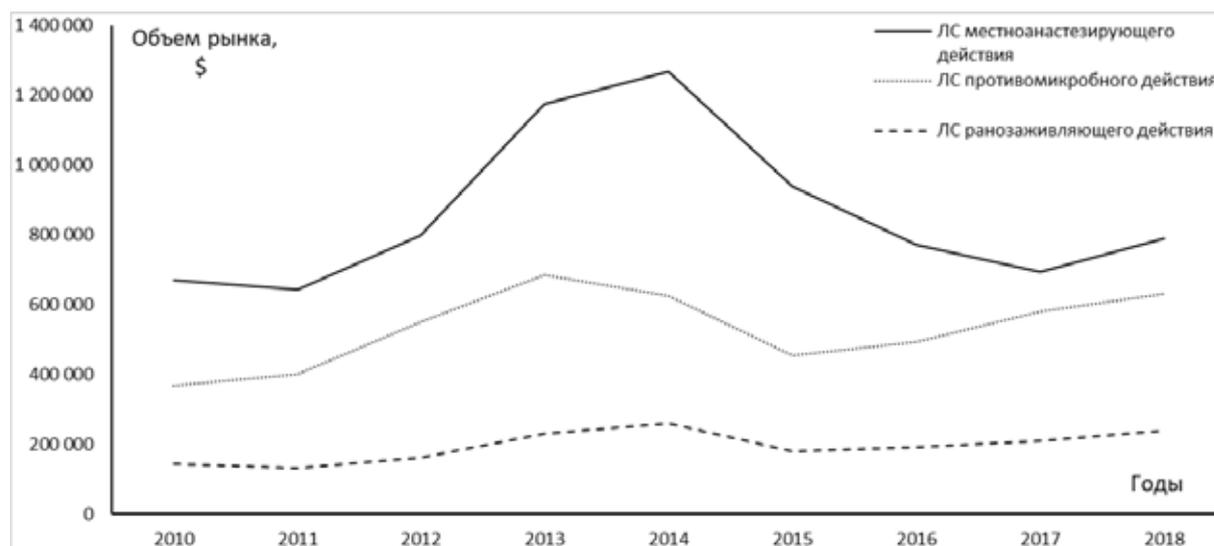


Рисунок 1. – Объем фармацевтического рынка стоматологических мягких ЛС в долларах США за 2010–2018 гг.

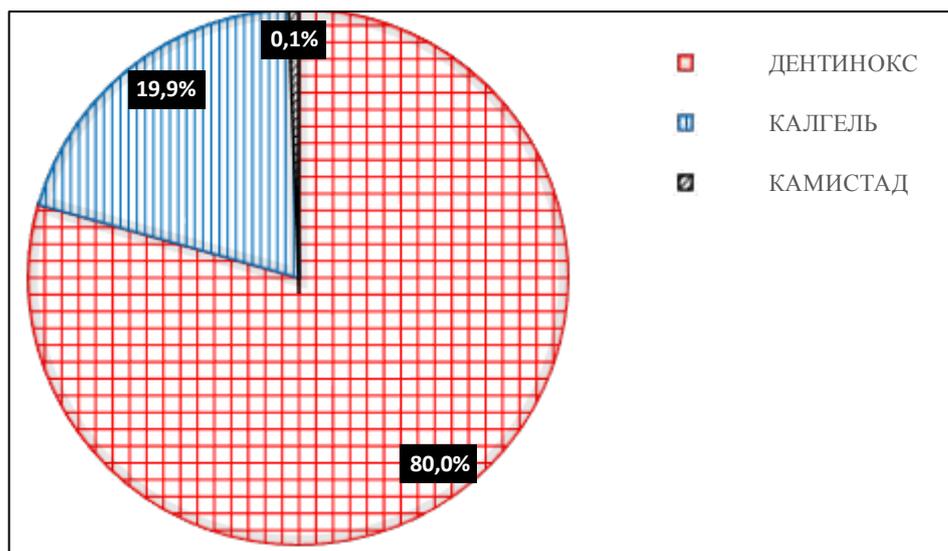


Рисунок 2. – Объем рынка стоматологических мягких ЛС, обладающих местноанестезирующим действием, в 2018 г. в долларах США

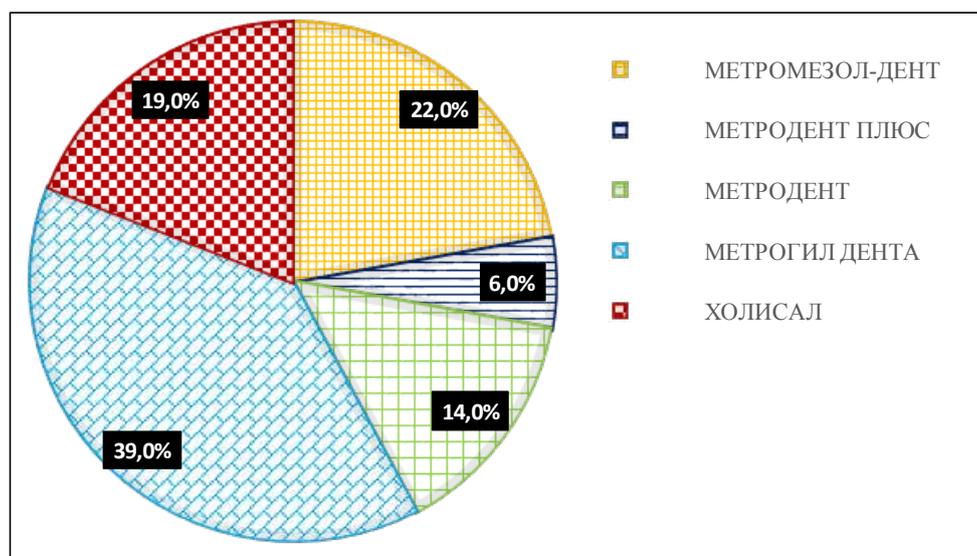


Рисунок 3. – Объем рынка стоматологических мягких ЛС, обладающих противомикробным действием, в 2018 г. в долларах США

Определено, что лидером рынка стоматологических мягких ЛС, обладающих противомикробным действием, является метрогил дента, производимый компанией Юник фармасьютикал лабораториз (Индия) и занимающий 39,0 % рынка. Отечественное ЛС Метромезол-дент производства РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», имеющее такой же состав, занимает объем рынка, равный 22,0 % в денежном выражении (131 тысяча долларов США), 25,8 % в натуральном выра-

жении (124 тысячи проданных упаковок). Установлено, что в 4 из 5 ЛС, обладающих противомикробной активностью, используется комбинация метронидазола и хлоргексидина биглюконата. Отмечено, что после применения данных ЛС абсорбция их компонентов минимальная, в плазме крови обнаруживаются следовые количества действующих веществ. Данные лекарственные средства не рекомендуется назначать беременным женщинам в первом триместре беременности. При их при-

менении могут наблюдаться головокружение или головная боль, аллергические реакции, нарушения вкуса, затрудненное глотание, тошнота и рвота, лекарственный стоматит и гингивит. Метродент плюс, кроме противомикробного, обладает местноанестезирующим действием, которое обеспечивается лидокаином гидрохлоридом. В пятом ЛС – холисал – в качестве действующих веществ используется комбинация холина салициалата и цеталкония хлорида, которая при нанесении на слизистые оболочки хорошо всасывается. Кроме противомикробного действия, холисал обладает также противовоспалительным и местноанестезирующим действием. В месте нанесения ЛС может возникнуть кратковременное ощущение жжения, которое впоследствии проходит, также могут возникнуть аллергические реакции. Не рекомендуется применять холисал в 1 и 3 триместре беременности и в период кормления грудью.

Установлено, что все ЛС данной группы выпускаются в виде геля, метромезол-Дент, метродент и метродент плюс фасуются в тубы объемом 20 граммов, холисал фасуется в тубы объемом 10 граммов, метрогил дента фасуется в тубы объемом 5, 10 и 20 граммов.

В группе ранозаживляющих почти 100 % рынка занимает ЛС солкосерил, производимый компанией Меда Фарма, Германия, объем рынка которого составляет 238 тысяч долларов США при общем объеме рынка, равном 239 тысячам долларов США.

Определено, что стомагель выпускается в виде геля и фасуется в тубы объемом 15 граммов. Солкосерил выпускается в виде пасты и фасуется в тубы объемом 20 граммов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фармацевтическом рынке стоматологических мягких ЛС присутствует 10 торговых наименований ЛС, из них 1 ЛС отечественного производства. 3 ЛС обладают преимущественно местноанестезирующим действием, 5 ЛС – противомикробным действием, 2 ЛС – ранозаживляющим действием. Установлено, что в группе ЛС, обладающих противомикробным действием, отечественное ЛС метромезол-дент занимает 22,0 % рынка. Определено, что в 4 из 5 ЛС данной группы в качестве действу-

ющих веществ используется комбинация метронидазола и хлоргексидина биглюконата. Таким образом, в 2 из 3 исследуемых групп отсутствует отечественный представитель, при этом не наблюдается разнообразие действующих веществ.

SUMMARY

R. V. Krauchanka, S. E. Rzhеuski DENTAL SOFT MEDICINES MARKET ANALYSIS

Over the past decade the incidence of opportunistic infections of the oral cavity including candidiasis of the mucous membrane has increased in the world. The issue of pharmacological assistance in teething in children also plays an important role in dental practice. The use of prolonged dosage forms of application action in the form of gels can significantly increase the effectiveness of dental care. The methods of analysis and comparison of secondary marketing information are used in the article. As a result of the study the domestic market of soft dental medicines of the Republic of Belarus is analyzed. Availability of 10 trade names of medicines belonging to the pharmacotherapeutic group “A01A dental preparations” is determined. The structure of the subgroup being studied at the enterprises and in the manufacturing countries, according to the dosage form and the pharmacotherapeutic group is studied. These medicines are presented on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus by 9 gels and 1 paste. They are supplied by 8 manufacturers from 5 countries of the world and 1 medicine is also produced by the domestic manufacturer.

Keywords: dental gel, market analysis, pharmaceutical substance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов, А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова – М.: МИА, 2007. – 80 с.
2. Адасенко, А. А. Стоматологический статус у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта / А. А. Адасенко // Актуальные проблемы современной медицины 2010: Материалы 64-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне. Минск: БГМУ, 2010. – 432–433 с.

3. Хоменко, Л. А. Терапевтическая стоматология детского возраста / Л. А. Хоменко. – К.: Книга плюс, 2007. – 815 с.

4. Актуальные аспекты разработки и стандартизации стоматологического фитопрепарата «Дентос» / Н. Р. Шагалиева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1490–1494.

5. Технология мягких лекарственных форм: учеб. пособие / под ред. проф. Л. Г. Марченко. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 174 с.

6. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21–29.

7. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / V. Loyd [et al.] // Lippincott Williams & Wilkins. – 2005. –

P. 276–297.

8. Medmarket Web [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharm.by/Home/Index>. – Дата доступа: 15.10.2019.

9. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 20.10.2019.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: +8 0212 60 14 08,
Ржеусский С. Э.

Поступила 30.10.2019 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 547.913:615.074

М. Г. Романова¹, А. Г. Бузук²

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ТРЕХ ВИДОВ МНОГОКОЛОСНИКОВ (*AGASTACHE*)

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Методом хромато-масс-спектрометрии изучен состав эфирных масел, выделенных из надземной массы растений в фазе цветения, трех видов многоколосников (*Agastache*). Впервые приводятся данные о химическом составе эфирных масел растений *Agastache rupestris* и *Agastache cana*. Главными компонентами эфирного масла *Agastache rupestris*, сорт *Apache sunset* являются эстрагол (метилхавикол) (91,8 %); *Agastache cana*, сорт *Volero* – кариофиллен оксид (38,30 %), 2-этил-транс-2-бутеналь (20,42%), β-кариофиллен (14,28%), 3-метил-3-пентен-2-он (10,80%), Е, Е-2, 4-гексадиеналь (4,84 %); *Agastache aurantiaca*, сорт *Fragrant delight* – 5-метил-2-(1-метилэтил) циклогексанон (40,94 %), ментол (35,46 %), пулегон (8,04 %), лимонен (5,49 %).

Ключевые слова: *Agastache rupestris*, *Agastache cana*, *Agastache aurantiaca*, эфирные масла, химический состав.

ВВЕДЕНИЕ

Род Многоколосник (*Agastache*) принадлежит к подсемейству Котовниковые (*Nepetoideae*) семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), включает 22 вида, относящихся к двум секциям: *Agastache* и *Brittonastrum* [1]. Представители этого рода являются многолетними ароматическими растениями. Большая часть видов распространена в Северной Америке и Юго-Восточной Азии [2]. В центральной полосе России, Беларуси и Украине культивируются недавно.

Растения из рода *Agastache* известны под названием «гигантский иссоп». Виды многоколосников являются ценными эфиромасленичными, лекарственными и пряноароматическими растениями. Все многоколосники обладают сильным приятным мятно-анисовым ароматом, обусловленным эфирными маслами.

Современные формы и сорта растений *Agastache* – это плод усилий селекционеров многих стран [3]. Наиболее изученными представителями рода *Agastache* являются многоколосник морщинистый (*A. rugosa*) (Fisch. & C. A. Mey) Kuntze, многоколосник фенхельный (*A. foeniculum*) (Pursh) Kuntze [1, 4–9].

Виды *Agastache* богаты вторичными метаболитами – фенилпропаноидами (флавоноиды, фенольные кислоты, лигнаны) и

терпеноидами. Большинство опубликованных исследований направлено на изучение и анализ эфирного масла.

Как правило, выход эфирного масла и его компонентный состав зависят от вида растений *Agastache*. В зависимости от вида и органа растений выход масла может достигать более 2 %. Выход эфирного масла из растений многоколосник морщинистый (*A. rugosa*) 0,29–2,73 %, многоколосник фенхельный (*A. foeniculum*) 0,02–2,8 %, многоколосник мексиканский (*A. mexicana*) 0,4–1,45 %, многоколосник норичниколиственный (*A. scrophulariifolia*) 0,99 %, многоколосник крапиволиственный (*A. urticifolia*) 0,89 % [1]. Содержание эфирного масла в растениях *Agastache* зависит от времени посева, условий возделывания, а также от времени сбора урожая.

Растение рода *Agastache* с древних времен широко используется в качестве традиционного декоративного и лекарственного растения, а также в парфюмерии, кулинарии. Многочисленные исследования показали, что растения рода *Agastache* проявляют различную фармакологическую и физиологическую активность: противогрибковую, антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую [3–5, 8–10].

В настоящее время известно, что метанольный экстракт из *A. rugosa* прояв-

ляет высокую антибактериальную активность в отношении кишечной палочки (*Escherichia Coli*), аэромонад (*Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas salmonicida*), гемолитического стафилококка (*Staphylococcus haemolyticus*) и кронобактера (*Cronobacter sakazaki*) [8], а также в отношении золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) [10].

Сао Р. с соавторами обнаружили в эксперименте *in vitro*, что основные химические компоненты *A. rugosa*, включая урсоловую кислоту, акацетин и тилианин, обладают антикоагулянтной активностью [11].

Эфирное масло надземных органов *A. rugosa* проявляет сильную нематоцидную активность против корневой нематоды (*Meloidogyne incognita*). Причем, эвгенол ($LC_{50} = 66,6\%$ мг/мл) и метилэвгенол ($LC_{50} = 89,4\%$ мг/мл) проявили более высокую нематоцидную активность против *M. incognita* по сравнению с эстраголом ($LC_{50} = 185,9\%$ мг/мл) [12].

Многоколосник горный (*Agastache rupestris*), сорт Apache sunset – многолетнее растение, 60 см высотой, цветки трубчатые, собраны в колосовидные соцветия, розового, персикового и оранжевого цвета. Цветет с июня по октябрь.

Многоколосник золотистый (*Agastache aurantiaca*), сорт Fragrant delight – многолетнее растение, 60 см высотой, с ароматными кружевными зелеными листьями, цветки трубчатые, сиреневой, малиновой и оранжевой окраски. Цветет в первый год, может повсеместно выращиваться как однолетник, зимостойкий.

Многоколосник кана (*Agastache cana*), сорт Bolero – многолетнее ветвящееся растение, высотой 50 см. Цветки трубчатые, розово-фиолетовой окраски. Цветет в первый год, с июня по октябрь.

В целом, растения рода *Agastache* до сегодняшнего дня остаются мало изученными. В литературных источниках имеется информация о компонентном составе растений вида *Agastache aurantiaca*, сорт Fragrant delight [9]. Сведения о компонентном составе эфирных масел растений *Agastache rupestris*, сорт Apache sunset, и *Agastache cana*, сорт Bolero, отсутствуют в доступной научной литературе. В связи с этим мы сочли актуальным осуществить исследование химического состава эфирных масел данных растений.

Цель настоящей работы – исследование методом хромато-масс-спектрометрии химического состава эфирного масла трех видов многоколосников (*Agastache*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Растения *Agastache* заготовлены в 2015 году на опытном поле ВГМУ в деревне Улановичи. Образцы травы собраны в фазу цветения и подвергнуты естественной сушке в тени. Образцы хранили в бумажных пакетах. Анализ растительного сырья был проведен в 2015 году.

Для определения состава эфирных масел навески измельченного растительного сырья массой по 4 г помещали в плоскодонную колбу вместимостью 100 мл, приливали 80 мл диэтилового эфира, закрывали пробкой и помещали в ультразвуковую ванну на 15 минут при температуре 20 °С. Полученные экстракты отфильтровывали через стеклянный фильтр. Из фильтрата эфир отгоняли на роторном испарителе.

Полученные фракции липофильных веществ, также содержащих и эфирное масло, исследовали методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Hewlett Packard 5890/II с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5971A) в качестве детектора. Использовали 30-метровую кварцевую колонку HP-5 (сополимер 5% – дифенил – 95% – диметилсилоксана) с внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Процентный состав эфирных масел вычисляли по площадям хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов. Качественный анализ основан на сравнении времен удерживания и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений, с данными библиотеки масс-спектрометрических данных Wiley275 (275000 масс-спектров) и каталогов [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованных образцах эфирных масел многоколосников (*Agastache*) идентифицировано 35 компонентов (таблица 1).

Таблица 1. – Сравнительный анализ химического состава эфирного масла представителей рода *Agastache* L.

Компоненты	Содержание компонентов, в %		
	<i>Apache sunset agastache</i>	<i>Fragrant delight agastache</i>	<i>Bolero agastache</i>
кариофиллен оксид		0,15	38,30
хавикол	0,29		
2-метокси-4-(1-пропенил)фенол	0,83		
(+) спатуленол			1,99
1,6-гермакрадиен-5-ол		0,13	
метилэвгенол	0,43		
пиперитенон		0,13	
N-метил-2-пиридон – 6 карбоновая кислота		0,26	
гераниол			1,86
транс-анетол	0,15		
β-цитронеллол		0,19	
пиперитон		0,54	
гермакрен-D		0,41	2,11
сабинол		0,12	
α-терпинеол		0,16	
эстрагол	91,8		3,10
β-селинен		0,57	
транс-бета-фарнезен		0,36	
пулегон		7,99	
ментол		35,22	2,30
изоментол		0,79	
β-кариофиллен	0,24	2,29	14,28
цис-изопулегон		0,39	
транс-изопулегон		0,16	
изопулегон		1,56	
линалоол	0,17		
β-боурбонен		0,12	
5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанон		40,66	
E, E-2,4-гексадиеналь			4,84
октанон-3		0,19	
транс-оцимен		0,57	
сабинен		0,95	
3-метил-3-пентен-2-он	0,99		10,80
лимонен	2,86	5,45	
2-этил-транс-2-бутеналь	2,24	0,64	20,42

Примечание: Компоненты приведены в порядке увеличения времени удерживания.

Общий вид хроматограмм показан на рисунках 1, 2.

Как следует из данных таблицы 1, различия в составе эфирных масел исследованных образцов наблюдаются в качественном и количественном соотношении компонентов.

Главным компонентом эфирного масла сорта *Apache sunset* является эстрагол или метилхавикол (91,8 %). Также отмечено небольшое количество монотерпена – лимо-

нена (2,86 %) и монотерпеноида – 2-этил-транс-2-бутенала (2,24 %) (рисунок 3). Содержание кислородсодержащих монотерпеновых соединений в сумме составляет 1,04 %, включая линалоол, транс-анетол, метилэвгенол, хавикол. Сесквитерпены представлены β-кариофилленом. Высокое содержание эстрагола позволяет отнести исследуемый вид *Agastache rupestris*, сорт *Apache sunset*, по аналогии с *A. rugosa*, к эстраголсодержащему хемотипу.

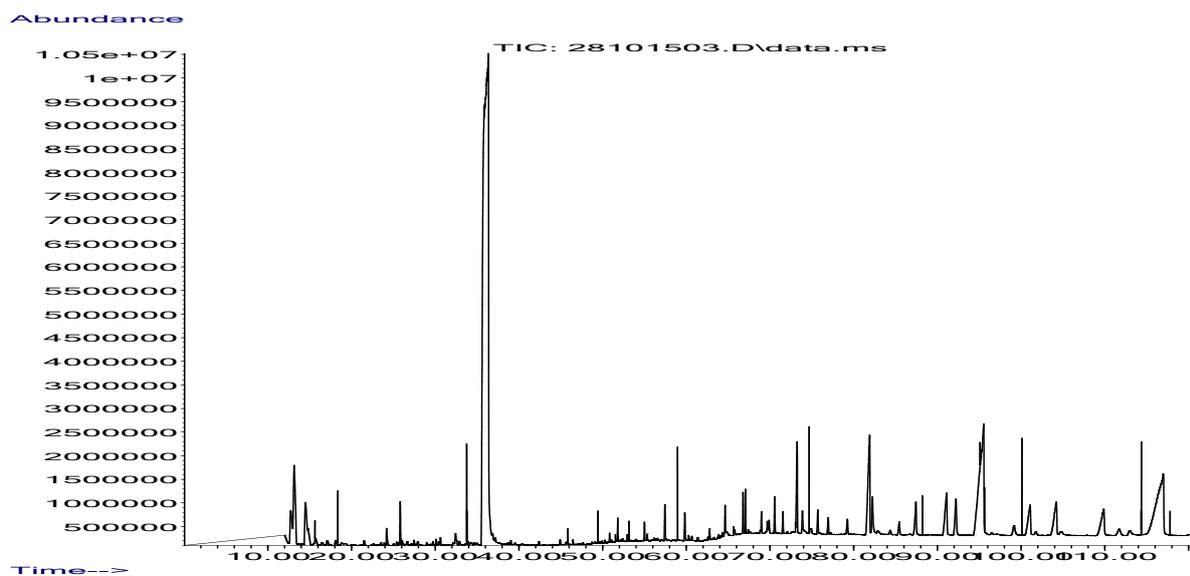


Рисунок 1. – Общий вид хроматограммы эфирной фракции *Agastache rupestris*, сорт Apache sunset

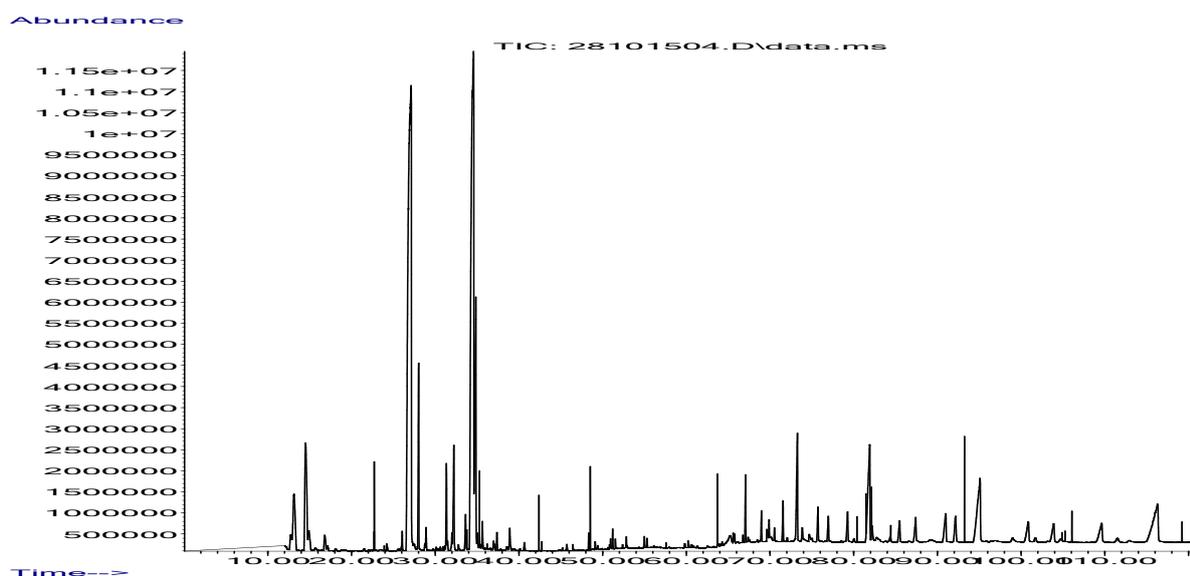


Рисунок 2. – Общий вид хроматограммы эфирной фракции *Agastache aurantiaca*, сорт Fragrant delight

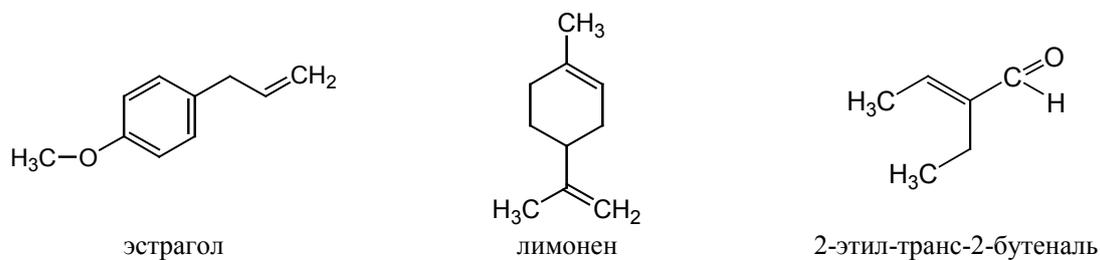


Рисунок 3. – Формулы основных компонентов эфирного масла *Agastache rupestris*, сорт Apache sunset, по данным хромото-масс-спектрометрии

Основными соединениями эфирного масла сорта *Volgo* являются сесквитерпены – кариофиллен оксид (38,30 %) и β-кариофиллен (14,28 %), альдегиды – 2-этил-транс-2-бутеналь (20,42 %), E,E-2,4-гексадиеналь (4,84 %), кетон – 3-метил-3-пентен-2-он (10,80 %). Кислородсодержащие монотерпены содержатся

в небольших количествах: ментол (2,30 %), эстрагол (3,10 %), гераниол (1,86 %), а также сесквитерпены – гермакрен-D (2,11 %), (+) спатуленол (1,99 %) (рисунок 4).

Основными компонентами сорта *Fragrant delight* (рисунок 5) являются кислородсодержащие производные монотерпенов – 5-метил-2-(1-метилэтил) циклогексанон –

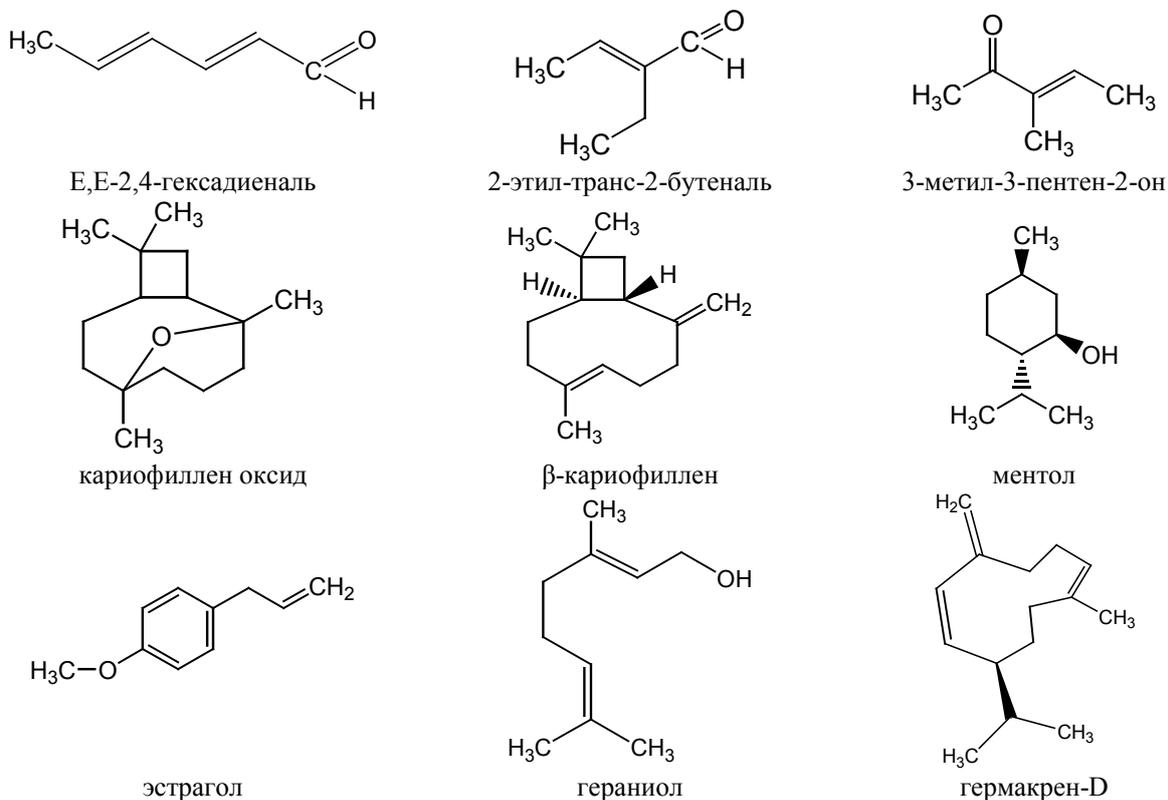


Рисунок 4. – Формулы основных компонентов эфирного масла *Agastache Cana*, сорт *Volgo*, по данным хромато-масс-спектрометрии

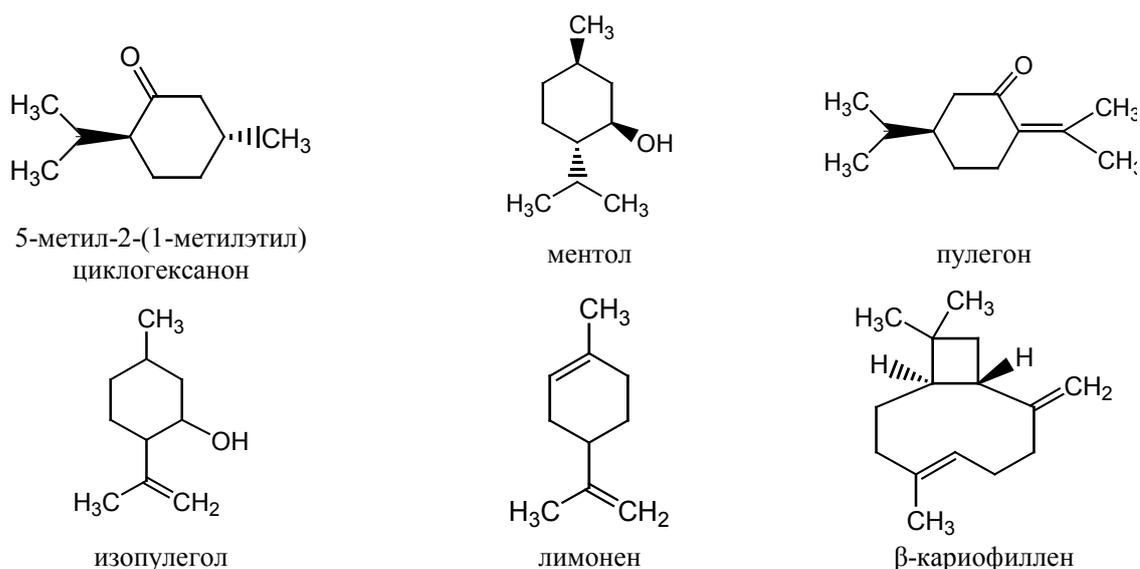


Рисунок 5. – Формулы основных компонентов эфирного масла *Agastache aurantiaca*, сорт *Fragrant delight*, по данным хромато-масс-спектрометрии

санон (40,66 %), ментол (35,22 %), пулегон (7,99 %), изопулегол (1,56 %), монотерпен лимонен (5,45 %), а также сесквитерпен β -кариофиллен (2,29 %). Содержание остальных компонентов не превышает 1 %. Компонентный состав исследуемого образца эфирного масла *Agastache aurantiaca* сорта Fragrant delight соответствует данным, приведенным в литературе. Целесообразно выделить *Agastache aurantiaca*, сорт Fragrant delight, в «ментол–пулегоновый» хемотип.

Таким образом, проведенные исследования позволили впервые определить качественный и количественный состав эфирных масел *Agastache rupestris*, сорт Apache sunset, *Agastache cana*, сорт Bolero, а также установить состав эфирного масла *Agastache aurantiaca*, сорт Fragrant delight. В составе эфирных масел многоколосников (*Agastache*) идентифицировано 35 компонентов, преимущественно терпеноидной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые установлен химический состав эфирных масел растений *Agastache rupestris* и *Agastache cana*.

2. Исследованные образцы травы трех видов многоколосников (*Agastache*) имеют различный химический состав главных компонентов эфирных масел.

3. В составе эфирных масел многоколосников идентифицировано 35 компонентов, преимущественно терпеноидной природы.

4. Главным компонентом эфирного масла *Agastache rupestris*, сорт Apache sunset является эстрагол (метилхавикол) (91,8 %). Отмечено небольшое количество лимонена (2,86 %) и 2-этил-транс-2-бутенала (2,24 %).

5. Основными соединениями *Agastache cana*, сорт Bolero являются кариофиллен оксид (38,30 %), β -кариофиллен (14,28 %), 2-этил-транс-2-бутеналь (20,42 %), 3-метил-3-пентен-2-он (10,80 %), E,E-2,4-гексадиеналь (4,84 %), ментол (2,30 %), эстрагол (3,10 %), гераниол (1,86 %), гермакрен-D (2,11 %), (+) спатуленол (1,99 %).

6. Основными соединениями *Agastache aurantiaca*, сорт Fragrant delight, являются 5-метил-2-(1-метилэтил) циклогексанон (40,94 %), ментол (35,46 %), пулегон (8,04 %), изопулегол (1,5 %), лимонен (5,49 %), β -кариофиллен (2,30 %).

SUMMARY

M. G. Romanova, A. G. Buzuk CHEMICAL COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS OF THREE SPECIES OF GIANT-HYSSOPS (AGASTACHE)

The method of chromatographic-mass spectrometry was used to study the composition of essential oils of three types of *Agastache* extracted from the above-ground part of plants in flowering period. For the first time data on chemical composition of the essential oils of *Agastache rupestris* and *Agastache cana* plants are given. The main components of *Agastache rupestris* essential oil, kind Apache sunset are estragol (methylchavicol) (91,8 %); *Agastache cana*, kind Bolero – caryophyllene oxide (38,30 %), 2-ethyl-trans-2-butenal (20,42 %), 3-methyl-3-penten-2-one (10,80 %), E,E-hexadienal (4,84 %), β -caryophyllene (14,28 %); *Agastache aurantiaca*, kind Fragrant delight – 5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanone (40,94 %), menthol (35,46 %), pulegon (8,04 %), limonene (5,49 %).

Keywords: *Agastache rupestris*, *Agastache cana*, *Agastache aurantiaca*, essential oils, chemical composition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus *Agastache* (Lamiaceae) / S. Zielinska [et al.] // *Phytochem Rev.* – 2014. – Vol. 13. – P. 391–416.

2. Демьянова, Е. И. К антропоэкологии и семенной продуктивности трех видов многоколосника (*Agastache Claytonia ex Gronov*) в условиях интродукции в Приуралье / Е. И. Демьянова // *Вестник Удмуртского университета.* – 2011. – № 2. – С. 61–65.

3. Карпук, В. В. Фармакогнозия: учеб. пособие / В. В. Карпук. – Минск: БГУ, 2011. – 340 с.

4. Кузовкова, А. А. Многоколосник морщинистый: от А до Я / А. А. Кузовкова, Т. В. Мазур, В. Н. Решетников. – Минск: А. Н. Вараксин, 2014. – 156 с.

5. Лофант анисовый (*Agastache foeniculum* L.) – перспективный источник получения лекарственных средств / В. В. Чумакова [и др.] // *Фармация и фармакология.* – 2013. – № 1. – С. 39–43.

6. Найда, Н. М. Онтогенетическое и антропоэкологическое изучение много-

колосника фенхельного в Ленинградской области / Н. М. Найда // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2018. – № 52. – С. 11–17.

7. Изучение состава эфирных масел эфиромасленичных растений Нечерноземной зоны России / В. Л. Дмитриева [и др.] // Известия ТСХА. – 2011. – № 3. – С. 106–119.

8. In vitro antioxidant and antimicrobial properties of flower, leaf and stem extracts of Korean mint / P. Chang [et al.] // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8. – P. 75–85.

9. Антибактериальная активность эфирного масла *Agastache aurantiaca* / Н. А. Коваленко [и др.] // Химия растительного сырья. – 2018. – № 2. – С. 63–70.

10. Microscopic identification and vitro activity of *Agastache rugosa* (Fisch. et Mey) from XinJiang, China / Н. Gong [et al.] // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2017. – Vol. 17. – P. 1605–1607.

11. Chemical constituents and coagula-

tion activity of *Agastache rugosa* / P. Cao [et al.] // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2017. – Vol. 17. – P. 1592–1598.

12. Chemical composition and nematocidal activity of essential oil of *Agastache rugosa* against *Meloidogyne incognita* / Н. Li [et al.] // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 3. – P. 4170–4180.

13. McLafferty, F. W. The Wiley NBS Registry of Mass Spectral Data / F. W. McLafferty, D. B. Stauffer // Wiley-Interscience, 1989. – Vol. 1–7.

14. Eight Peak Index of Mass Spectra; Royl Society of Chemistry: University of Notinham, England, Third Edition, 1983. – Vol. 1–2.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра органической химии,

тел. +375 (212) 64-81-46,

e-mail: romanova.m.13@mail.ru,

Романова М. Г.

Поступила 06.11.2019 г.

УДК 547.913:615.07(476.5)

М. Г. Романова¹, А. Г. Бузук²

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЗМЕЕГОЛОВНИКА МОЛДАВСКОГО (*DRACOSERHALUM MOLDAVICA* L.), КУЛЬТИВИРУЕМОГО В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Исследован химический состав эфирного масла травы змееголовника молдавского (*Dracoserhalum moldavica* L.) семейства яснотковые (*Lamiaceae*), культивируемого в условиях Витебской области. Методом хромато-масс-спектрометрии в нем идентифицировано 17 компонентов эфирного масла. Установлено, что основными компонентами эфирного масла являются цитраль – сумма цис- и транс-изомеров гераниала и нерала (87,21 %), геранилацетат (4,12 %), кротоновый альдегид (2,85 %), нерилацетат (1,63 %), 3-метил-3-пентен-2-он (1,16 %), гераниол (1,06 %). Змееголовник молдавский обладает ценными фармакологическими свойствами и относится к перспективным растениям как источник эфирного масла и его компонентов.

Ключевые слова: *Dracoserhalum moldavica* L, эфирное масло, цитраль.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос выделения биологически активных веществ из растительного сырья

является актуальным и интересным, поэтому постоянно находится в центре внимания многих школ ученых.

Перспективным растением в этом

плане является змееголовник молдавский (*Dracocephalum moldavica* L.), обладающий ценными фармакологическими свойствами. Змееголовник молдавский широко применяется в национальной медицине многих стран мира и включен в фармакопеи ряда Европейских стран, однако в химическом отношении он изучен недостаточно. Представляется актуальным дальнейшее химическое исследование и анализ растительного сырья змееголовника молдавского, культивируемого в условиях Витебской области.

Змееголовник молдавский (*Dracocephalum moldavica* L.) – однолетнее травянистое эфиромасличное, пряноароматическое и лекарственное растение семейства яснотковые (Lamiaceae). Растение в высоту достигает 50–80 см, стебель прямой, четырехгранный, листья супротивные, продолговато-яйцевидные, короткочерешковые, цветки голубовато-фиолетовые. Цветет змееголовник в июле–августе. Плод – трехгранный продолговатый орешек коричневого цвета. Змееголовник молдавский светолюбив, требователен к влаге в период прорастания, в дальнейшем довольно засухоустойчив [1].

Растение широко распространено в центральной Азии, Европе, в Западной и Восточной Сибири, Европейской части России, на Кавказе и Дальнем Востоке, в Китае [2].

Змееголовник молдавский представляет интерес как эфиромасличное растение. Установлено, что в надземных органах этой культуры накапливается до 0,9 % эфирного масла [3, 4], а в соцветиях до 1,25 % [5, 6]. Содержание эфирного масла варьируется в течение фенологических стадий. Установлено, что оптимальное время для сбора урожая с целью получения эфирного масла приходится на период полного цветения и созревания семян.

Эфирное масло змееголовника молдавского представляет собой легкоподвижную жидкость от светло-желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета с приятным мятно-лимонным ароматом. Запах *Dracocephalum moldavica* L. напоминает аромат *Melissa officinalis* L. и часто используется как ее заменитель. Эфирное масло содержит до 50 % цитраля, гераниол (20–50 %), нерол, геранилацетат, цитронеллол, лимонен и другие биологически активные вещества [2, 7]. Кроме эфирного масла,

надземные органы змееголовника молдавского содержат флавоноиды, иридоиды, дубильные вещества, гидроксикоричные и карбоновые кислоты [8]. Гераниол и цитраль обуславливают противомикробное, фунгистатическое действие эфирного масла [5, 9], а лимонен отвечает за антиноцицептивные свойства [10].

В народной медицине змееголовник молдавский имеет широкое применение как болеутоляющее, противовоспалительное, ранозаживляющее, противосудорожное и седативное средство. Змееголовник молдавский обладает свойством возбуждать аппетит и нормализовать деятельность пищеварительных органов. В тибетской медицине его надземную часть употребляют при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта [11]. Настои травы применяют при простудных заболеваниях, невралгиях, мигренях, головной и зубной болях, при гинекологических заболеваниях. Кроме того, доказано, что растение змееголовника молдавского эффективно при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, усталости, бессоннице, гипертонии и сердечной недостаточности [12]. Наружно растение применяют для заживления гноящихся ран.

Многочисленные исследования показывают, что экстракты эфирного масла проявляют антибактериальные, противомикробные, антиоксидантные и противоопухолевые свойства [6, 9, 13, 14]. Кроме того, змееголовник молдавский используется как антиноцицептивное, седативное, нейропротекторное, а также кардиотоническое средство и для лечения хронической горной болезни [8, 15].

Цитраль придает эфирному маслу змееголовника приятный лимонный аромат, поэтому листья и соцветия используются в качестве приправы для различных блюд, для ароматизации напитков в кондитерской и консервной промышленности, а также как лекарственное сырье. Кроме того, растение красиво и длительно цветет, его можно применять как перспективное декоративное растение [16]. Змееголовник является превосходным медоносом: он дает пчелам большое количество нектара и пыльцы [17].

Цель настоящей работы – исследование методом хромато-масс-спектрометрии состава эфирного масла образца лекарственного растительного сырья травы зме-

еголовника молдавского (*Dracocephalum moldavica* L.), культивируемого в условиях Витебской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трава змееголовника молдавского была заготовлена в 2015 году на опытном поле ВГМУ в деревне Улановичи. Для посева использовали семена местной репродукции урожая прошлого года. Образец травы змееголовника молдавского для исследования был собран в фазу цветения и подвергнут естественной сушке в тени. Образцы хранились в бумажных пакетах. Анализ растительного сырья проведен в 2015 году.

Для определения состава эфирного масла навеску измельченного растительного сырья массой 4 г помещали в плоскодонную колбу вместимостью 100 мл, приливали 80 мл диэтилового эфира, закрывали пробкой и помещали в ультразвуковую ванну на 15 минут при температуре 20 °С. Полученный экстракт отфильтровывали через стеклянный фильтр. Из фильтрата эфир отгоняли на ротаторном испарителе.

Полученную фракцию липофильных веществ, также содержащую и эфирное масло, исследовали методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хрома-

тографе Hewlett Packard 5890/II с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5971A) в качестве детектора. Использовали 30-метровую кварцевую колонку HP-5 (сополимер 5 % – дифенил – 95 % – диметилсилоксана) с внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Процентный состав эфирного масла вычисляли по площадям хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов. Качественный анализ основан на сравнении времен удерживания и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений, если они имелись, и с данными библиотеки масс-спектрометрических данных Wiley275 (275000 масс-спектров) и каталогов [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованных эфирных экстрактах было обнаружено 87 компонентов. Методом хромато-масс-спектрометрии идентифицировано 17 компонентов (таблица), относящихся к составным частям эфирного масла (соединения, относящиеся к другим, чем эфирные масла, классам природных соединений, не приводятся). Общий вид хроматограммы показан на рисунке 1.

Таблица. – Состав эфирного масла травы *Dracocephalum moldavica* L. по данным хромато-масс-спектрометрии

№	Название соединения	Время удерживания, мин.	Содержание компонента, %
1.	2-этил-транс-2-бутеналь	12,74	2,85
2.	3-метил-3-пентен-2-он	14,81	1,16
3.	6-метил-5-гептен-2-он	20,90	0,41
4.	2,4-гексадиеналь	24,21	0,62
5.	α-копаен	27,53	0,54
6.	транс-лимонен оксид	30,10	0,78
7.	β-кариофиллен	32,14	0,54
8.	ментол	34,15	0,31
9.	транс сабинен гидроксид	35,34	0,47
10.	эстрагол	35,60	0,29
11.	z-цитраль	36,53	26,77
12.	гермакрен-D	37,39	0,70
13.	нерил ацетат	38,57	1,63
14.	гераниаль	39,42	57,16
15.	E-цитраль	39,67	0,28
16.	геранил ацетат	40,11	4,12
17.	гераниол(нерол)	43,06	0,31
18.	транс-гераниол	45,76	1,06

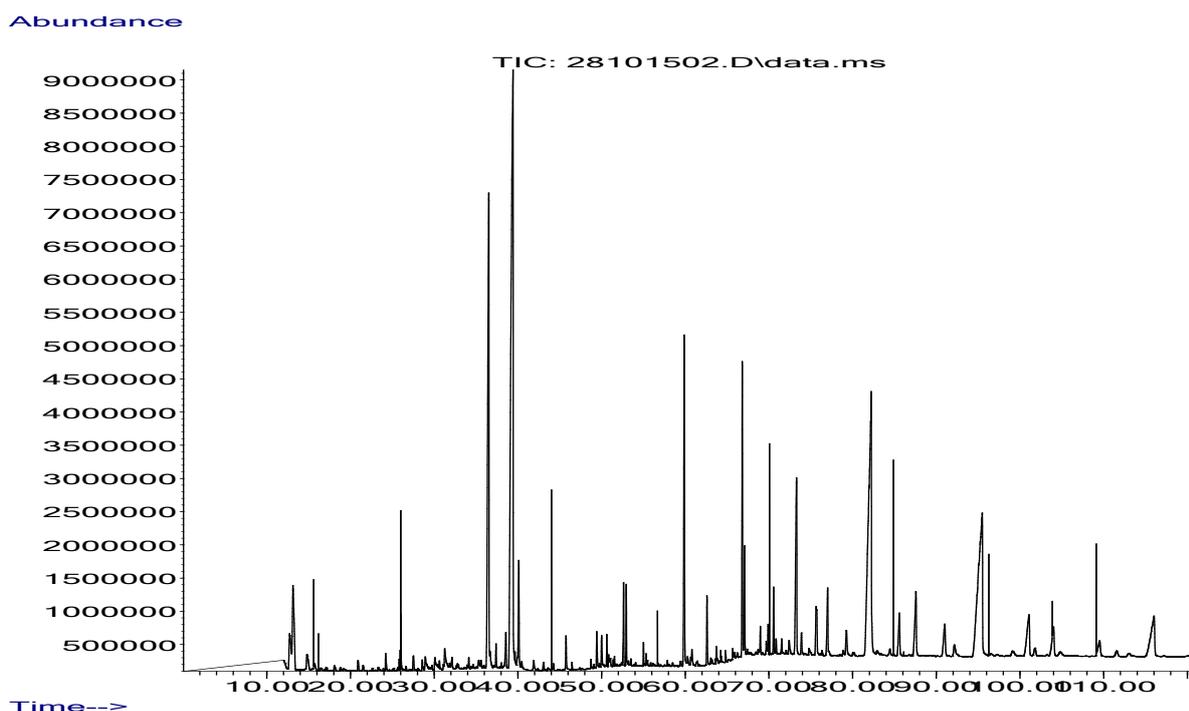


Рисунок 1. – Общий вид хроматограммы эфирной фракции *Dracosephalum moldavika* L.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, основными компонентами эфирного масла змееголовника молдавского являются цитраль – сумма его цис- и транс-изомеров гераниала и нерала (87,21 %), геранилацетат (4,12 %), кротоновый альдегид (2,85 %), нерилацетат (1,63 %), 3-метил-3-пентен-2-он (1,16 %), гераниол (1,06 %). Содержание других компонентов составляет меньше одного процента.

В эфирном масле травы змееголов-

ника молдавского были обнаружены соединения преимущественно терпеноидной природы, основным из которых является цитраль. Следует отметить, что компонентный состав исследованных образцов эфирного масла змееголовника молдавского соответствует данным, приведенным в литературе.

Известно, что значительные изменения в составе эфирных масел связаны с географическим положением мест выращивания

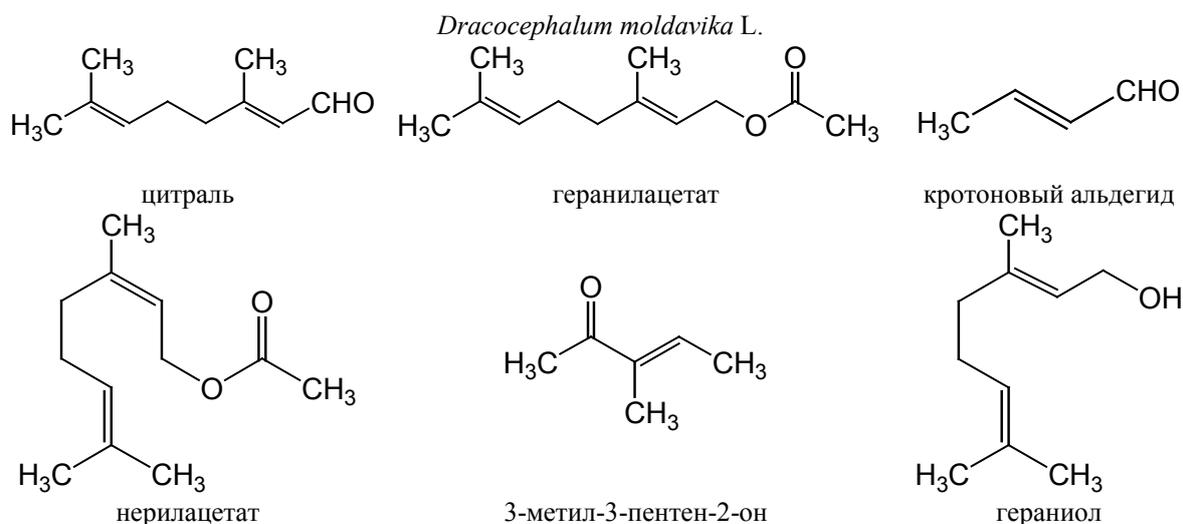


Рисунок 2. – Формулы основных компонентов эфирного масла травы *Dracosephalum moldavika* L. по данным хромато-масс-спектрометрии

пряноароматических растений, агрономическими условиями возделывания и сроками сбора. Поэтому необходимо проводить дальнейшие исследования химического состава эфирного масла змееголовника молдавского в природно-климатических условиях Витебской области.

Таким образом, учитывая результаты исследований, мы отнесли змееголовник молдавский к перспективным видам как источник эфирного масла и его компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследован образец травы змееголовника молдавского, заготовленный на территории Витебской области.

2. Методом хромато-масс-спектрометрии идентифицировано 17 компонентов эфирного масла.

3. Основными компонентами эфирного масла змееголовника молдавского являются цитраль – сумма его цис- и транс-изомеров гераниала и нерала (87,21 %), геранилацетат (4,12 %), кротоновый альдегид (2,85 %), нерилацетат (1,63 %), 3-метил-3-пентен-2-он (1,16 %), гераниол (1,06 %).

SUMMARY

M. G. Romanova, A. G. Buzuk
THE STUDY OF ESSENTIAL OIL
CHEMICAL COMPOSITION
OF MOLDAVIAN DRAGONHEAD
(*DRACOCEPHALUM MOLDAVIKA* L.)
CULTIVATED IN VITEBSK REGION

Chemical composition of essential oil of moldavian dragonhead herb (*Dracocephalum moldavika* L.) of Lamiaceae family cultivated in Vitebsk region is studied. 17 components of essential oil were identified by the method of chromatographic-mass spectrometry in it. It was found that the main components of essential oil are citral – the sum of cis- and trans-isomers of geranial and neral (87,21 %), geranyl acetate (4,12 %), croton aldehyde (2,85 %), non-ethyl acetate (1,63 %), 3-methyl-3-penten-2-one (1,16 %), geraniol (1,06 %). Moldavian dragonhead has valuable pharmacological properties and belongs to perspective plants as a source of essential oil and its components.

Keywords: *Dracocephalum moldavika* L, essential oil, citral.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новый сорт *Dracocephalum moldavika* L. селекции ФГБНУ ВИЛАР / М. Ю. Грязнов [и др.] // Овощи России. – 2019. – № 3. – С. 65–67.

2. Савич, И. М. Особенности развития видообразцов змееголовника молдавского (*Dracocephalum moldavika* L.) в условиях Центрального ботанического сада Национальной академии наук Беларуси / И. М. Савич, И. Н. Тычина // Материалы Международной научной конференции, посвященной 85-летию Центрального ботанического сада НАН Беларуси (6–8 июня 2017 года, г. Минск). – Минск: Медисонт, 2017. – С. 241–243.

3. Effect of ultraviolet (UV) radiation bonds on growth and chlorophyll content of *Dracocephalum moldavika* L. herb / E. Alinia-Ahandani [et al.] // Journal of Scientific and Technical Research. – 2019. – Vol. 14. – P. 10727–10730.

4. Chemical constituents of essential oil of *Dracocephalum moldavika* L. and *Dracocephalum Kotschyi* Boiss. from Iran / A. Golparvar [et al.] // Acta agriculturae Slovenica. – 2016. – Vol. 107, № 1. – P. 25–31.

5. Егорова, П. С. К интродукции *Dracocephalum moldavika* L. (Змееголовника молдавского) в Якутском ботаническом саду / П. С. Егорова // Вестник Крас. ГАУ. – 2017. – № 5. – С. 117–122.

6. Изучение эфирного масла змееголовника молдавского, культивируемого в условиях Ставропольского края / А. С. Никитина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Том 42. – № 4. – С. 35–39.

7. Овечко, С. В. Изучение динамики накопления и состава эфирного масла змееголовника молдавского в условиях юга Украины / С. В. Овечко // Вестник Запорожского государственного университета. – 2002. – № 1. – С. 1–4.

8. *Dracocephalum moldavika*: cultivation, chemical composition and biological activity / M. Acimovic [et al.] // Journal of Agronomy, Technology and Engineering Management. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 153–167.

9. Котюк, Л. А. Антимикробная активность эфиромасличных растений семейства Lamiaceae Lindl. относительно *Escherichia Coli* / Л. А. Котюк // Биологический Вестник МГПУ. – 2016. – № 1. – С. 216–236.

10. Medicinal properties and active con-

stituents of *Dracocephalum kotschyi* and its significance in Iran: a systematic review / P. Heydari [et al.] // Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2019. – Vol. 2. – P. 1–14.

11. Денисова, Г. Р. Онтогенез *Dracocephalum moldavica* L. (Lamiaceae) в условиях Восточного Забайкалья / Г. Р. Денисова // Ученые записки ЗабГГПУ. – 2011. – №1 (36). – С. 166–169.

12. Pretreatment with total flavonoid extract from *Dracocephalum moldavica* L. attenuates ischemia reperfusion – induced apoptosis / C. Zeng [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, № 40. – P. 1–14.

13. The treatment of Uygur medicine *Dracocephalum moldavica* L. on chronic mountain sickness rat model / D. Maimaitiyiming [et al.] // Pharmacogn. Mag. – 2014. – Oct-Dec. – Vol. 10, № 40. – P. 477–482.

14. Application of Moldavian dragon-head (*Dracocephalum moldavica* L.) leaves addition as a functional component of nutritionally valuable corn snacks / A. Wojtowicz [et al.] // J. Food. Sci. Technol. – 2017. – Vol. 54, № 10. – P. 3218–3229.

15. Antioxidative and Cardioprotective effects of total flavonoids extracted from *Dracocephalum moldavica* L. against acute ischemia reperfusion-induced myocardial in-

jury in isolated rat heart / J. Jiang [et al.] // Cardiovascular toxicology. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 74–82.

16. Интродукционные возможности видов рода *Dracocephalum* L. в Центральной Якутии / Н. С. Данилова [и др.] // Вестник Крас. ГАУ. – 2012. – № 9. – С. 70–74.

17. Рыбашлыкова, Г. Р. Морфологические и биометрические особенности возделывания *Dracocephalum moldavica* L. при различных сроках посева в условиях капельного орошения Нижнего Поволжья / Г. Р. Рыбашлыкова // Вестник БГАУ. – 2013. – № 4. – С. 21–23.

18. McLafferty, F. W. The Wiley NBS Registry of Mass Spectral Data / F. W. McLafferty, D. B. Stauffer // Wiley-Interscience, 1989. – Vol. 1–7.

19. Eight Peak Index of Mass Spectra; Royal Society of Chemistry: University of Notingham, England, Third Edition, 1983. – Vol. 1–2.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра органической химии,
тел. +375 (212) 64-81-46,
e-mail: romanova.m.13@mail.ru,
Романова М. Г.

Поступила 06.11.2019 г.

УДК 633.584.3:581.821.2]:615.07

Н. А. Кузьмичева

КОРА ИВЫ ОСТРОЛИСТНОЙ (*SALIX ACUTIFOLIA* Willd.) И ИВЫ ПУРПУРНОЙ (*SALIX PURPUREA* L. (s.l.)) КАК ИСТОЧНИК ИЗОСАЛИПУРПОЗИДА

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

В статье изложены результаты макроскопического и хроматографического анализа коры ивы остролистной и коры трех видов ив, иногда рассматриваемых в объеме ивы пурпурной (s.l.): ивы Виноградова, пурпурной (s.s.) и эльбурской. Кора ивы остролистной отличается от остальных по цвету наружной поверхности и по отсутствию халконарингенина на ТСХ и ВЭЖХ. Доминирующим флавоноидом коры *Salix acutifolia* Willd. и *S. purpurea* L. (s.s.) является 6"-кумароил-изосалипурпозид (более 70 % от суммы веществ в извлечении). Это вещество не тождественно основному компоненту цветков бессмертника, как считалось ранее. В коре *Salix Vinogradovii* A.Skv. и *S. elbursensis* Boiss. преобладает изосалипурпозид (до 59 % от суммы), вторым по количественному содержанию следует 6"-кумароил-изосалипурпозид (до 28 % от суммы).

Ключевые слова: *Salix acutifolia*, *Salix purpurea*, изосалипурпозид, 6"-кумароил-изосалипурпозид.

ВВЕДЕНИЕ

Кора ив используется в современной медицине в основном как источник салицилатов, обладающих жаропонижающим и противовоспалительным действием [1]. Но в коре различных видов ив, кроме производных салициловой кислоты, содержатся и другие действующие вещества. Так, в коре многих видов ив накапливаются значительные количества фенилпропаноидов (салидрозид, триандрин и др.) [2], обладающих анксиолитическим, ноотропным, адаптогенным и иммуномодулирующим действием [3–5]. Присутствуют разнообразные флавоноиды из классов флаванов, флавонов, халконов и ауранов [2], обладающие широким спектром фармакологической активности. В том числе в коре ивы остролистной и ивы пурпурной обнаружен изосалипурпозид, аналогичный основному действующему веществу цветков бессмертника песчаного (содержание более 1,5 %), которые обладают желчегонным действием [6].

Изосалипурпозид представляет собой халкон, 2-О-гликозид халконарингенина. Он был выделен еще в 1969 году из коры ивы остролистной, тогда же была установлена его структура [7] (рисунок 1).

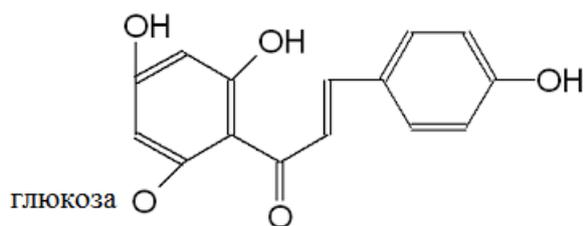


Рисунок 1. – Изосалипурпозид

Практически одновременно такое же вещество было обнаружено в коре ивы пурпурной [8, 9]. В дальнейшем неоднократно было подтверждено наличие изосалипурпозидов в коре этих двух видов ив как основного вещества халконовой природы, в том числе и методом ВЭЖХ [10–13].

В связи с острой дефицитностью сырья бессмертника и повсеместным распространением ивы остролистной и ивы пурпурной являются актуальными исследования коры этих видов в качестве источника лекарственного растительного сырья, альтернативного бессмертнику, с выраженной желчегонной и гепатопротекторной активностью.

Ива остролистная – невысокое дерево или древовидный кустарник с тонкими ветвями красно-бурого (иногда ярко-красного) цвета с сизым налётом. Цветет в конце марта – начале апреля. Распространена в Западной и Восточной Европе, растет в поймах рек, предпочитает песчаные почвы [14]. По территории Беларуси проходит северная граница сплошного распространения *Salix acutifolia*, она практически совпадает с изолинией суммы температур выше 10 °С, равной 2400 градусов [15]. Широко культивируется как декоративное растение.

Ива пурпурная – кустарник высотой до 2–4 м. Кора, как и у ивы остролистной, внутри лимонно-жёлтая; снаружи с сизоватым налётом. Полиморфный вид, который многие систематики делят на три более мелких вида: ива пурпурная в узком понимании (*Salix purpurea* L. (s.s.)), ива Виноградова (*Salix Vinogradovii* A.Skv.) и ива эльбурская (*Salix elbursensis* Boiss.). Различия этих видов связаны в основном со строением генеративных органов [14, 16]. В вегетативном состоянии и в период сокодвижения (рекомендованное время заготовки коры) отличить указанные виды затруднительно, поэтому некоторыми авторами они рассматриваются как один вид *Salix purpurea* L. (s.l.) [13, 17, 18].

Однако географически эти виды разобщены. Ареал *S. purpurea* включает Северную Африку и умеренную климатическую зону Евразии. Произрастает преимущественно по берегам рек. В 80-х годах прошлого века восточная граница сплошного распространения ивы пурпурной в Республике Беларусь проходила от устья реки Дисны в пойме Западной Двины до города Березино и южнее [15]. В настоящее время в связи с увеличением средних температур зимних месяцев эта граница сместилась на северо-восток приблизительно на 100 км, и ива пурпурная сейчас встречается в пойме Днепра и в верховьях Западной Двины. В степной зоне Украины и России *Salix purpurea* s.s. замещается *Salix Vinogradovii*, а на Кавказе – *Salix elbursensis* [2, 14, 16].

Кору ивы (*Salicis cortex*) [19] заготавливают с побегов всех видов ив во время сокодвижения, хотя, на наш взгляд, более целесообразно заготавливать кору ив во время цветения – плодоношения [20]. Возраст побегов для сбора коры у разных авторов отличается весьма существенно – от 2–3 до 6–7 лет. При заготовке сначала

срезают молодые ветви, а потом с них снимают кору. Сырье может содержать цельные побеги текущего года или однолетние. Сушка воздушно-теневая или тепловая при температуре 50–60 °С.

Поскольку разрешены к заготовке все виды ив, описание внешних признаков коры ивы в Государственной фармакопее [19] весьма неопределенное и не содержит диагностических признаков, позволяющих идентифицировать отдельные виды.

Целью работы являлось изучение внешних признаков и химического состава коры ивы остролистной и ивы пурпурной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись образцы коры ивы пурпурной и ивы остролистной, заготовленные после срезки однолетних и двулетних ветвей по общепринятой методике. Ветви срезали в южной части кроны на высоте 1,3–1,5 м во время цветения (образец из Южной Осетии в августе) в 2017–2018 гг. Сушка воздушно-теневая. Местонахождения естественных популяций ив указаны в таблице 1.

Макроскопический анализ проводили по методике Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ II) [21]. Хроматографический анализ по методике ГФ РБ II, с. 1233 [19] не позволяет отличить кору ивы остролистной от коры ивы пурпурной, поэтому была разработана методика ТСХ-анализа с детекцией флавоноидов, а не фенолгликозидов. Использовали метод одномерной тонкослойной хроматографии на пластинках TLC Silica-gel 60 F₂₅₄ Merck. Извлечение флавоноидов из коры ив и цветков бессмертника проводили с помощью 70 % этанола в соотношении 1 : 10 без нагревания, настаивая в течение 7 суток [12]. По 5 мкл полученных извлечений наносили на пластинки с тонким слоем силикагеля. Условия разделения

суммы флавоноидов коры ивы пурпурной подбирали экспериментально. Были изучены следующие системы растворителей:

1) этилацетат – уксусная кислота – вода (8 : 1 : 1);

2) этилацетат – муравьиная кислота – вода (5 : 1 : 1);

3) ацетон – этанол – вода – аммиак (9 : 2 : 1 : 2);

4) ацетон – этанол – вода – аммиак (18 : 4 : 1 : 3);

5) ацетон – этанол – вода – аммиак (14 : 4 : 1 : 2).

Флавоноиды обнаруживали путем просматривания в УФ-свете, а также путем помещения пластинок на несколько секунд в 1 % раствор 2-аминоэтилового эфира дифенилборной кислоты. Зоны, соответствующие флавоноидам, окрашивались в желтый цвет.

Исследования проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с колонкой Zorbax SB-C18 длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненной октадецильным силикагелем с размером зерен 5 мкм. Температура колонки 30 °С, изократический режим, подвижная фаза из ацетонитрила и фосфатного буферного раствора с pH = 3 в соотношении 1 : 4, скорость подачи подвижной фазы 1 мл/мин, длина волны детекции 360 нм. В качестве объекта сравнения использовали цветки бессмертника песчаного, основным компонентом суммы флавоноидов которых является изосалипурпозид [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопический анализ. Кора ивы остролистной представлена трубчатými или желобоватыми кусками коры толщиной 1–2 мм; они различной длины, гибкие, изогнутые. Наружная поверхность коры гладкая, цвет от темно-красного до красноватобурого с сизым восковым налетом различ-

Таблица 1. – Географическая характеристика местонахождений ивы пурпурной

№	Местонахождение популяций ив	Широта, град с. ш.	Долгота, град в. д.
<i>Salix acutifolia</i>			
1	Республика Беларусь, окр. г. Витебска	55,21	30,17
<i>Salix purpurea</i> (s.l.)			
2	Республика Беларусь, Витебская обл., пос. Руба	55,30	30,30
3	Российская Федерация, г. Рыбинск, р. Волга	58,10	38,77
4	Российская Федерация, г. Курск, р. Сейм	51,68	35,99
5	Южная Осетия, Дзауский р-н, источник Багиата	42,46	44,07

ной степени выраженности (у побегов текущего года цвет светло-желтый). Чечевички светло-серые, округлые, многочисленные. Внутренняя поверхность лимонно-желтая, гладкая. Излом снаружи мелкощетиный, внутри грубоволокнистый.

Кора ивы пурпурной состоит из кусков трубчатой или желобчатой формы различной длины, толщиной до 2 мм, гибких, изогнутых или перекрученных. Наружная поверхность желтовато-серая, матовая, внутренняя – лимонно-желтая. Излом снаружи мелкощетиный, внутри грубоволокнистый.

Хроматографический анализ. ТСХ-анализ показал, что в системах растворителей №1–3 подвижность основных компонентов цветков бессмертника и коры двух видов ив практически совпадает, но в системах 4–5 R_f веществ отличается (таблица 2), что не может говорить об их тождественности.

Такие же результаты были получены и при ВЭЖХ-анализе (рисунок 2). Время удерживания основного компонента суммы флавоноидов цветков бессмертника 37,01 мин, в то время как для основного вещества коры ивы остролистной –

Таблица 2. – Величина удерживания основного компонента суммы флавоноидов

Образцы для получения извлечений	R_f в системах растворителей				
	1*	2	3	4	5
Кора ивы остролистной	0,50	0,60	0,58	0,63	0,44
Кора ивы пурпурной	0,51	0,60	0,58	0,63	0,44
Цветки бессмертника	0,50	0,60	0,57	0,53	0,37

Примечание: * – номера систем растворителей, состав которых приведен выше.

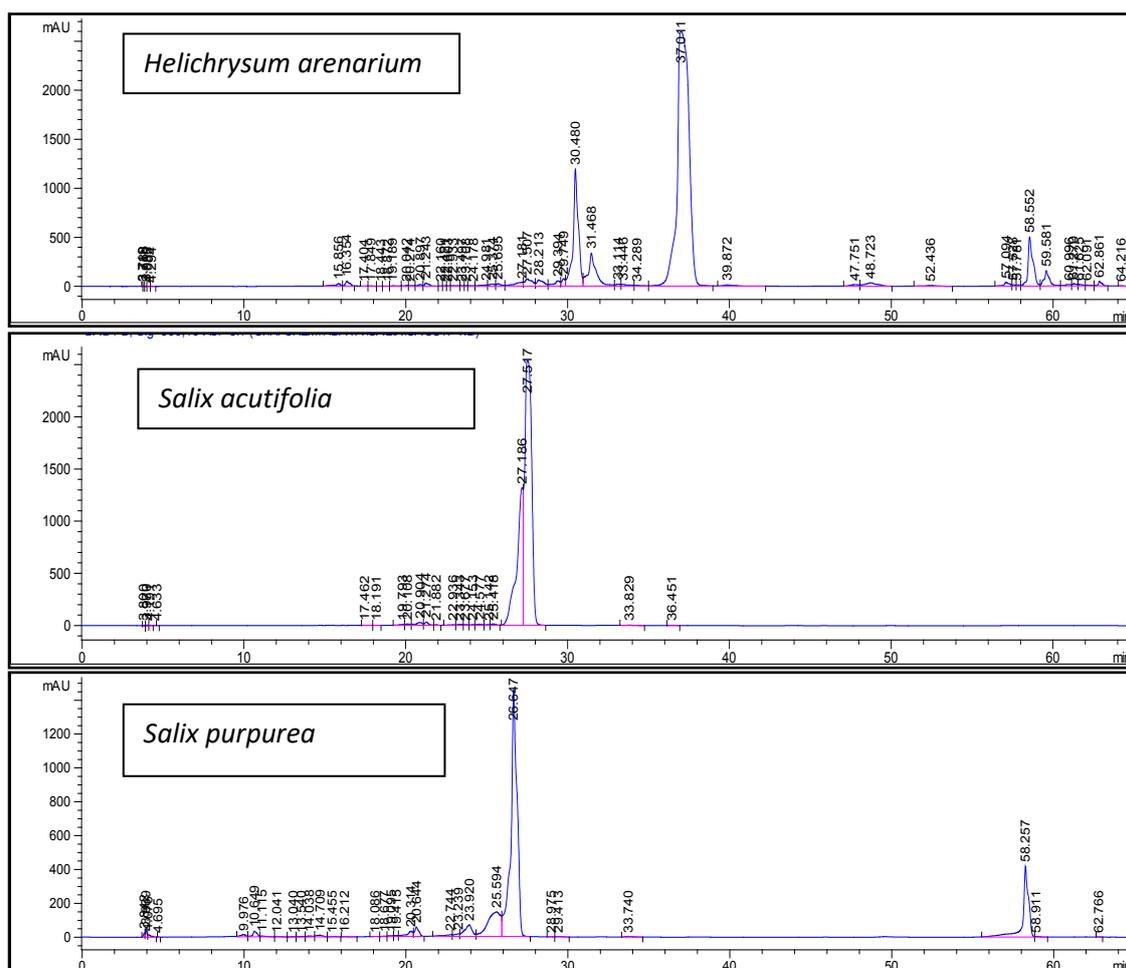


Рисунок 2. – Хроматограммы (метод ВЭЖХ) извлечений из цветков бессмертника и коры ивы остролистной и пурпурной

27,02 мин, а для коры ивы пурпурной – 26,65 мин.

Эти вещества, несомненно, очень близки по структуре, поскольку их спектры практически идентичны (рисунок 3). Однако, судя по их хроматографическому поведению и основываясь на литературных данных, можно сделать вывод, что в коре

ивы остролистной и пурпурной основным компонентом является 6"-кумароил-изосалипурпозид. Это вещество сравнительно недавно было выделено из коры ивы остролистной [12], его спектральные данные близки к изосалипурпозиду: изосалипурпозид $\lambda_{\max} = 227, 315, 372$ нм; 6"-кумароил-изосалипурпозид $\lambda_{\max} = 227, 317, 370$ нм.

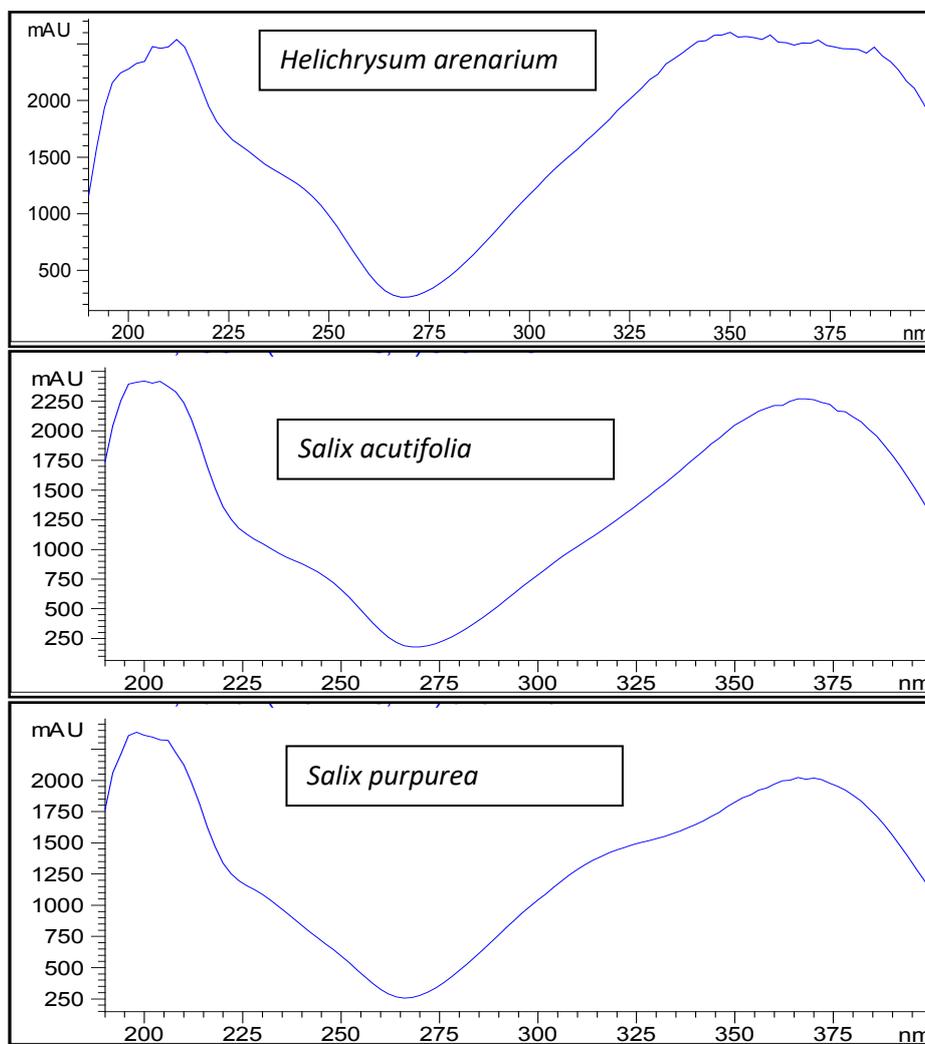


Рисунок 3. – УФ-спектры основного компонента суммы флавоноидов с временем удерживания 26–27 минут

Полученные данные не соответствуют литературным [9–13], поэтому дополнительно были проанализированы с помощью ВЭЖХ образцы коры ивы пурпурной из Российской Федерации и Южной Осетии. Данные о времени удерживания основных компонентов извлечений из коры ив и их относительному содержанию приведены в таблице 3.

Очевидно, что образцы ивы пурпурной разделились на две группы: в первой

(образцы № 2 и 3 из окр. г. Витебска и г. Рыбинска) присутствует только 6"-кумароил-изосалипурпозид, в то время как во второй группе (образцы № 4 и 5 из г. Курска и Южной Осетии соответственно) доминирует изосалипурпозид, который сопровождается его кумароильным производным. Во всех образцах коры ивы пурпурной присутствует также вещество с временем удерживания 58–60 минут. Спектр его представлен на рисунке 4.

Таблица 3. – Результаты ВЭЖХ анализа коры ив

№ образца*	6"-кумароил-изосалипурпозид		изосалипурпозид		халконарингенин	
	Время удерживания, мин	Содержание в % от суммы	Время удерживания, мин	Содержание в % от суммы	Время удерживания, мин	Содержание в % от суммы
1	27,02	96,5				
2	26,65	71,7			58,26	15,5
3	27,23	63,6			60,62	11,6
4	27,16	22,3	38,61	51,6	60,50	3,8
5	26,29	27,8	35,36	58,4	57,47	6,2

Примечание: * – вид ивы и географическая характеристика местообитания приведены в таблице 1.

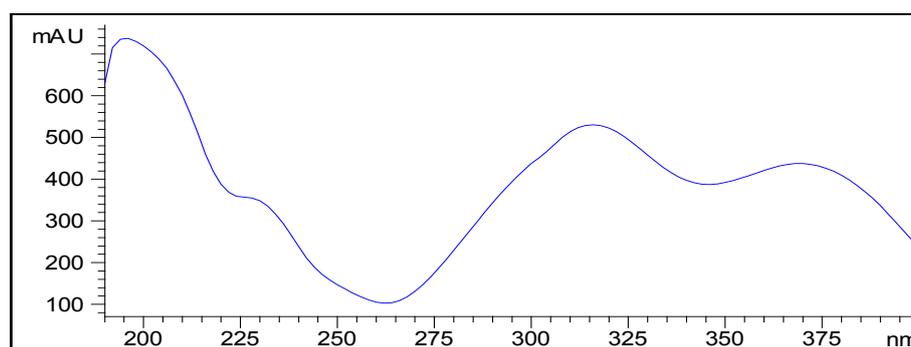


Рисунок 4. – УФ-спектр компонента извлечения из коры ивы пурпурной с временем удерживания 58–60 минут

По хроматографическому поведению и УФ-спектру можно предположить, что это вещество – агликон изосалипурпозид халконарингенин.

По-видимому, несоответствие полученных данных ранее опубликованным связано с генетически обусловленной различной способностью к синтезу и накоплению изосалипурпозидов и его производных у разных видов ив. Так, в степной зоне Украины и России *Salix purpurea* s.s. замещается *Salix Vinogradovii*, а на Кавказе – *Salix elbursensis* [14, 16]. Различия этих видов (по А.К.Скворцову) связаны в основном со строением генеративных органов [14]. В вегетативном состоянии и в период сокодвижения (рекомендованное время заготовки коры) отличить указанные виды не представляется возможным, поэтому некоторыми авторами они рассматриваются как один вид *Salix purpurea* s.l.

По нашим данным, химический состав коры *Salix purpurea* s.s. отличается от коры *Salix Vinogradovii* и *Salix elbursensis*, что не позволяет считать их тождественными, однако этот вопрос требует дальнейших

исследований. Особый интерес вызывает нахождение в верховьях Волги образца коры ивы пурпурной, сходного по составу флавоноидов с заготовленным в Республике Беларусь, хотя по современным литературным данным в Поволжье произрастает ива Виноградова [16].

Что касается коры *Salix acutifolia*, то на хроматограммах, полученных с помощью метода ВЭЖХ, в извлечении из коры ивы остролистной обнаружен только 6"-кумароил-изосалипурпозид (таблица 3). На хроматограммах, полученных с помощью ТСХ на силикагеле в системе растворителей ацетон – этанол – вода – аммиак (18 : 4 : 1 : 3), видно, что большинство компонентов суммы совпадают с найденными у *Salix purpurea* s.s. и имеют сходную хроматографическую подвижность (таблица 4). Исключение составляет вещество № 3, отсутствующее в извлечении из коры ивы остролистной. Его наличие, таким образом, является диагностическим для коры ивы пурпурной. Кроме того, вещество № 5 на хроматограмме извлечения из коры ивы остролистной представлено значительно более ярким пятном.

Таблица 4. – Величина удерживания компонентов суммы флавоноидов коры ивы остролистной и ивы пурпурной

№ вещества	Цвет в УФ	Кора ивы остролистной	Кора ивы пурпурной
1	синий	0,19	0,19
2	светло-желтый	0,25	0,25
3	желтый		0,40
4	желтый	0,63	0,63
5	желтый	0,88	0,88

На хроматограммах, полученных с помощью метода ВЭЖХ, в извлечении из коры ивы пурпурной обнаруживается дополнительный пик, которого нет в извлечении из коры ивы остролистной.

Таким образом, по результатам хроматографического анализа извлечений из коры ивы остролистной и пурпурной удалось установить основной компонент, которым является 6"-кумароил-изосалипурпозид. Это вещество не идентично основному компоненту цветков бессмертника, как предполагалось ранее, но очень близко к нему по структуре (является его кумароил-производным) и, возможно, обладает теми же фармакологическими свойствами.

6"-кумароил-изосалипурпозид резко доминирует в сумме флавоноидов, составляя 96,5 % в коре ивы остролистной и 71,7% в коре ивы пурпурной. Вторым по количественному содержанию компонентом коры ивы пурпурной является агликон изосалипурпозид халконарингенин (15,5 % от суммы). В коре ивы остролистной он отсутствует, поэтому может служить диагностическим веществом для отличия кор этих двух видов ив друг от друга. В коре ивы Виноградова и ивы эльбурской присутствуют как изосалипурпозид (51–59 % от суммы), так и 6"-кумароил-изосалипурпозид (22–28 % от суммы флавоноидов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макроскопическим диагностическим признаком, позволяющим отличить кору ивы остролистной от коры ивы пурпурной, является цвет наружной поверхности коры. Цвет внутренней поверхности коры и характер ее излома у этих видов ив совпадают, но могут служить диагностическим признаком для отличия от остальных видов ив.

На хроматограммах, полученных с помощью ТСХ на силикагеле в системе растворителей ацетон – этанол – вода – амми-

ак (18 : 4 : 1 : 3), вещество с $R_f = 0,40$ присутствует только в извлечениях из коры ивы пурпурной и является, таким образом, диагностическим для ее идентификации по сравнению с корой ивы остролистной.

По результатам ВЭЖХ-анализа извлечений из коры *Salix acutifolia* и *S. purpurea* s.s. их основным компонентом является 6"-кумароил-изосалипурпозид. Это вещество не тождественно основному компоненту цветков бессмертника, как предполагалось ранее, но очень близко к нему по структуре (является его кумароил-производным) и, возможно, обладает теми же фармакологическими свойствами.

6"-кумароил-изосалипурпозид резко доминирует в извлечении из коры ивы остролистной (до 96,5 % от суммы). В коре ивы пурпурной он также преобладает (71,7 % от суммы) и сопровождается халконарингенином (15,5 % от суммы). В извлечениях из коры ивы Виноградова и ивы эльбурской основным веществом является изосалипурпозид (до 59 % от суммы), вторым по количественному содержанию следует 6"-кумароил-изосалипурпозид (до 28 % от суммы).

SUMMARY

N. A. Kuzmichova
BARK OF *SALIX ACUTIFOLIA* WILLD
AND *SALIX PURPUREA* L. (s.l.)
AS THE SOURCE
OF ISOSALIPURPOSIDE

The article deals with results of macroscopic and chromatographic analysis of willow bark and the bark of three species of willow including *Salix acutifolia* Willd., *S. purpurea* L. (s.s.), *Salix Vinogradovii* A.Skv. and *S. elbursensis* Boiss. Bark of *Salix acutifolia* differs from the others by the color of its outer surface and by the absence of chalconaringenin on TLC and HPLC. The dominant flavonoid of willow bark *Salix acutifolia* Willd is 6" O-p-coumaroyl-isosalipurposide in two

species: of *S. acutifolia* and *S. purpurea* (s.s.) (more than 70 % from the total in the extraction). This flavonoid is not identical to the main component of *Helichrysum* flowers as it was considered before. Isosalipurposide is dominant in the bark of two species: *Salix Vinogradovii* A.Skv. and *S. elbursensis* Boiss (up to 59 % from the sum), the next by the quantitative content is 6"-O-p-coumaroyl-isosalipurposide (up to 28 % from the sum).

Keywords: *Salix acutifolia*, *Salix purpurea*, isosalipurposide, 6"-O-p-coumaroyl-isosalipurposide.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов, Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 7. – С. 375–379.

2. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae / Отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – С. 79–86.

3. Фенилпропаноиды – перспективные биологически активные вещества лекарственных растений / Г. Г. Запесочная [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – Т. 29, №4. – С. 47–50.

4. Анксиолитическая активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов / В. А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. – 2007. – Т. 43, вып. 3. – С. 130–139.

5. Ноотропная активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов / В. А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 76–88.

6. Куркина, А. В. Определение содержания изосалипурпозидов в сырье и препаратах бессмертника песчаного / А. В. Куркина, В. М. Рыжов, Е. В. Авдеева // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 3. – С. 28–33.

7. Винокуров, И. И. Свойства и структура халконового гликозида из коры остролистной ивы (*Salix acutifolia* Wild.) / И. И. Винокуров, А. И. Скриган // Весці Акадэміі навук Беларускай ССР, 1969. – № 5. – С. 112–114.

8. Thieme, H. Über die Flavonoide der Sa-

lixrinden und Blätter / H. Thiem // Pharmazie. – 1969. – Jahrg. 24. – H.1. – S. 56.

9. Компанцев, В. А. Флавоноиды коры *Salix elbursensis* / В. А. Компанцев // Химия природных соединений. – 1969. – № 4. – С. 323–324.

10. Identification and determination of eight phenolic glucosides in *Salix purpurea* and *Salix daphnoides* with modern HPLC / В. Meier [et al.] // Pharm. Acta Helv. – 1985. – Vol. 60, № 9–10. – P. 269–270.

11. Фенольные соединения коры *Salix acutifolia* / Г. Г. Запесочная [и др.] // Химия природных соединений. – 2003. – № 4. – С. 263–266.

12. Бонцевич, А. И. Фитохимическое исследование коры ивы остролистной: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Самарский госуд. мед. университет. – Самара, 2007. – 25 с.

13. Химическое изучение побегов ивы пурпурной (*Salix purpurea* L.) и определение противовоспалительной активности их водного извлечения [Электронный ресурс] / О. О. Фролова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view>. – Дата доступа: 22.04.2019.

14. Скворцов, А. К. Ивы СССР / А. К. Скворцов. – М.: Наука, 1968. – С. 226–228.

15. Парфенов, В. И. Ивы (*Salix* L.) в Белоруссии: таксономия, фитоценология, ресурсы / В. И. Парфенов, И. Ф. Мазан. – Минск: Наука и техника, 1986. – 167 с.

16. Валягина-Малютина, Е. Т. Ивы Европейской части России / Е. Т. Валягина-Малютина. М.: Тов. науч. изд. КМК, 2004. – 217 с.

17. Логинова, Л. А. Продуктивность и энергетический потенциал ивовых ценозов на примере Воронежской области: дис. ... к.б.н.: 03.02.08 / Л. А. Логинова. – Воронеж. – 2010. – 148 с.

18. Бородина, Н. В. Сравнительный анализ фенольных соединений побегов *Salix caprea* L., *S. purpurea* L. и *S. viminalis* L. Флоры Украины / Н. В. Бородина, В. Н. Ковалев // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник материалов IX Международного симпозиума. – Москва, 20–25 апреля 2015 г. / Отв. ред. Н.В. Загоскина. – М.: ИФР РАН, 2015. – С. 27–33.

19. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): Разработана на

основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Тип. «Победа», 2016. – С. 1233–1234.

20. Созинов, О. В. Сезонная и разнородная изменчивость содержания биологически активных веществ в коре *Salix viminalis* (Salicaceae) в Беларуси / О. В. Созинов, Н. А. Кузьмичева // Растительные ресурсы. – 2016. – Т. 52, вып. 4. – С. 610–619.

21. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана

на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Типография «Победа», 2012. – 1220 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64-81-78,
e-mail: kuzm_n-a@mail.ru,
Кузьмичева Н. А.

Поступила 24.12.2019 г.

УДК 615.32:615.453.6]:615.07

А. А. Погоцкая, Д. П. Политова

ИДЕНТИФИКАЦИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОРОШКОВ В СОСТАВЕ ТАБЛЕТОК МИКРОСКОПИЧЕСКИМ МЕТОДОМ АНАЛИЗА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Модифицирован микроскопический метод анализа для идентификации растительных порошков в составе комплексной таблетированной биологически активной добавки к пище «Сенна-Д», включающей растительные порошки листьев сенны и корневищ с корнями девясила. Изучены диагностические анатомические признаки тонкодисперсных растительных порошков листьев сенны и корневищ с корнями девясила в составе БАД «Сенна-Д». Разработана методика очистки указанных растительных компонентов от вспомогательных веществ. Для получения наиболее достоверных данных о диагностических анатомических признаках микроскопическое исследование осуществляли также с индивидуальными растительными порошками листьев сенны и корневищ с корнями девясила. В ходе микроскопического анализа выявлены анатомические диагностические признаки листьев сенны (эпидермис с многоугольными клетками, устьица парацитного типа, одноклеточные конические бородавчатые волоски, сосудистые пучки, сопровождающиеся друзами и призматическими кристаллами оксалата кальция, кристаллические друзы изолированные и находящиеся в фрагментах паренхимы) и корневищ с корнями девясила (фрагменты паренхимы с «глыбками» инулина, обрывки паренхимы с округлыми эфирномасличными вместилищами, фрагменты волокон, фрагменты лестничных и точечных сосудов), входящих в состав таблеток «Сенна-Д»; разработана методика микроскопического анализа: предложена модификация микроскопического анализа растительных порошков в составе комплексного средства в виде предварительной очистки компонентов от вспомогательных веществ, входящих в состав таблетки.

Ключевые слова: БАД, таблетки «Сенна-Д», листья сенны, корневища с корнями девясила, анатомические диагностические признаки.

ВВЕДЕНИЕ

Препараты растительного происхождения занимают значительную долю

в современном каталоге лекарственных средств. Большое количество лекарственных средств растительного происхождения используются в качестве седативных,

мочегонных, слабительных, отхаркивающих средств. Вместе с тем, в современном аптечном ассортименте значительная доля принадлежит биологически активным добавкам к пище (БАД). Разнообразие лекарственных растений и лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащих различные группы биологически активных веществ (БАВ), позволяет создавать БАД к пище с широкими возможностями коррекции различных состояний. Однако в настоящее время многие стороны применения, реализации и стандартизации биологически активных добавок являются несовершенными и неоднозначными [1, 2].

При производстве лекарственных средств и биологически активных добавок к пище ЛРС используется в виде экстрактов и в виде растительных порошков. БАД к пище на основе ЛРС выпускаются промышленностью в различных лекарственных формах: сборах, таблетках, драже. Большой интерес представляют таблетки на основе измельченного, имеющего тонкодисперсную структуру лекарственного растительного сырья. Растительное сырье в виде порошков используется не только при производстве монокомпонентных БАД, но и в составе комплексных, и это еще больше усложняет задачу при контроле качества. Следует принимать во внимание, что в состав таблеток, кроме растительных порошков, входят и вспомогательные вещества, которые затрудняют выполнение фармакогностического анализа. Так, в составе таблеток на основе растительного сырья могут присутствовать связующие вещества, разбавители, скользящие, красители и другие группы вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению [3, 4].

При этом следует учитывать, что растительное сырье в составе готового лекарственного средства имеет тонкодисперсную структуру и идентифицировать его достаточно сложно даже в индивидуальном состоянии. Введение в состав дополнительных растительных компонентов (многокомпонентные, комплексные лекарственные формы) еще более усложняет задачу идентификации растительной составляющей. Дополнительные трудности при анализе готовых лекарственных форм связаны, как уже упоминалось выше, с наличием вспомогательных веществ, которые могут присутствовать в количествах, пре-

вышающих содержание отдельных растительных компонентов [3, 5].

Таким образом, к прогнозируемым трудностям при идентификации растительных компонентов в готовых лекарственных формах, в частности в таблетках, мы отнесли следующие: нахождение ЛРС в сильноизмельченном виде, малые количества ЛРС, мешающее влияние достаточного количества вспомогательных веществ, необходимость введения дополнительных этапов анализа в виде пробоподготовки и максимально возможной очистки ЛРС.

Для определения подлинности измельченного и, особенно, порошкового ЛРС первоочередное значение имеет микроскопический метод анализа.

Одной из БАД к пище на основе измельченного ЛРС является «Сенна-Д», представленная в виде таблеток, в состав которых в виде растительных порошков входят листья сенны и корневища с корнями девясила.

Основными действующими веществами сенны александрийской, или кассии (*Cassia senna* L.), являются антрагликозиды, обладающие слабительным действием [6]. Порошок корневища и корня девясила высокого (*Inula helenium* L.), основными действующими веществами которого являются полисахариды (инулин), эфирные масла, в данном составе используется как компонент, обладающий желчегонным действием, улучшающий пищеварение и обмен веществ. Присутствующий в нем инулин, являясь пребиотиком, стимулирует развитие полезной микрофлоры, но не способствует росту патогенных микроорганизмов, а также помогает нормализовать процессы пищеварения [7, 8].

Целью данной работы является установление подлинности растительных порошков в составе комплексной биологически активной добавки к пище – таблетки «Сенна-Д» методом микроскопического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали образцы биологически активной добавки к пище «Сенна-Д», представленной в виде таблеток по 500 мг (производитель ОДО «Аматек», Республика Беларусь), и измельченные листья сенны александрийской (в пачках по 100 г, про-

изводитель «Лектравы ЧАО», Украина), измельченные корневища и корни девясила (в пачках по 50 г, производитель ООО «Фармгрупп», Россия).

Таблетки «Сенна-Д» имеют следующий состав (на одну таблетку):

порошок листьев сенны 200 мг,
лактозы моногидрат,
микрористаллическая целлюлоза,
порошок корневищ с корнями девясила высокого 35 мг,
кальция стеарат E470,
тальк E553.

Фактором, заслуживающим внимания при анализе, является то, что в составе таблеток содержится значительное количество вспомогательных веществ, таких как: лактозы моногидрат, микрористаллическая целлюлоза, кальция стеарат, тальк, которые затрудняют проведение микроскопического анализа. В связи с этим проведение микроскопического анализа порошков из лекарственного растительного сырья в классическом варианте, не требующим дополнительных стадий пробоподготовки, представляется невозможным. Модификация существующей методики микроскопического анализа порошков заключается в данном случае в максимальной очистке их от веществ, входящих в состав таблетки.

Пробоподготовку проводили следующим образом: таблетку «Сенна-Д» помещали в химический стакан, прибавляли воду и в течение 20 минут наблюдали разрушение таблетки, затем добавляли 1М кислоту серную, по истечении 5 минут, два раза промывали водой, фильтровали через бумажный фильтр. При этом происходит распад таблетки и превращение ее в порошокванную массу, и частичная очистка от вспомогательных веществ: так при добавлении кислоты серной происходило растворение микрористаллической целлюлозы, кальция стеарата, а при добавлении воды происходило растворение лактозы моногидрата. Однако необходимо отметить, что тальк практически не растворим ни в одном из растворителей [9]. Мы предполагаем, что небольшая часть талька может удаляться из распавшейся таблетки механическим путем, с током воды при промывке. После промывания водой распавшиеся и очищенные частицы таблетки помещали в пробирку и кипятили со щелочью (ги-

дроксидом натрия) для просветления листьев сенны.

Таким образом, предварительная пробоподготовка позволяет частично избавиться от вспомогательных веществ, что необходимо при определении основных компонентов.

Приготовление микропрепаратов, микроскопическое исследование и анализ анатомо-диагностических признаков проводили в соответствии с общей фармакопейной статьей «Макроскопический и микроскопический анализ лекарственного растительного сырья» [10].

Микроскопию проводили с индивидуальными растительными компонентами и с растительными порошками в составе таблетки «Сенна-Д».

Определение анатомических диагностических признаков проводили методом микроскопического анализа. Полученные в работе микропрепараты изучали под микроскопом «Биомед 5». Для лучшего распознавания и объективной оценки микропрепаратов получали фотоиллюстрации с помощью фотонасадки на микроскоп (Xiaomi Redmi Note 2, 13 мегапиксельный сенсор) (авторские фото).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку изыскание анатомических диагностических признаков многокомпонентных смесей представляет сложность, изначально проводили изучение измельченных листьев сенны.

Измельченные листья сенны представляют собой порошок желто-зеленого цвета, однородный по внешнему виду, без каких-либо вкраплений. В результате микроскопического анализа индивидуального порошка листьев сенны обнаружены: эпидермис с многоугольными клетками, устьица паразитного типа, одноклеточные конические бородавчатые волоски, изолированные или присоединенные к фрагментам эпидермиса, сосудистые пучки сопровождаются друзами и призматическими кристаллами оксалата кальция, кристаллические друзы изолированы или находятся в фрагментах паренхимы (рисунок 1, см. обложку журнала) [5–7].

Порошок, полученный из таблеток «Сенна-Д», имеет желто-зеленый цвет, по структуре неоднороден, из-за наличия серовато-коричневых и желтовато-серых

вкраплений. В таблетке «Сенна-Д» обнаружены аналогичные диагностические признаки, фотоиллюстрации которых представлены на рисунке 2 (см. обложку журнала). Обнаружены анатомические диагностические признаки, характерные для листьев сенны: многоугольные клетки эпидермиса, устьичный аппарат парацитного типа, одноклеточные головчатые волоски, кристаллоносная обкладка сосудистого пучка и одиночные друзы оксалата кальция.

Таким образом, приведенный ряд фотоиллюстраций диагностических признаков, представленных в таблицах, дает основания для утверждения подлинности измельченного порошка листьев сенны в составе БАД к пище [5–7].

Индивидуальный порошок корневищ с корнями девясила имел неоднородную структуру, встречались фрагменты серовато-коричневого цвета (пробка, кора и древесина), желтовато-серого цвета (паренхима). Порошок таблетки «Сенна-Д», как указано выше, имеет неоднородную структуру с вкраплениями, которые в максимальной степени вероятности и являются лекарственным растительным сырьем девясила корневища с корнями. При рассмотрении микропрепарата индивидуального порошка корневищ с корнями девясила были видны фрагменты пробки серовато-коричневого цвета, фрагменты паренхимы с «глыбками» инулина, обрывки паренхимы с округлыми эфирномасличнымиместилищами, фрагменты волокон, фрагменты сосудов (точечные и лестничные). Данные диагностические признаки для индивидуального порошка девясила корневища с корнями представлены на рисунке 3 (см. обложку журнала).

Аналогичные диагностические анатомические признаки были обнаружены и в таблетке «Сенна-Д». Выявлены диагностические анатомические признаки, характерные для корневищ с корнями девясила: клетки паренхимы с инулином в виде «глыбок», фрагменты лестничных и точечных сосудов, схизогенныеместилища с эфирными маслами (рисунок 4, см. обложку журнала).

Таким образом, фотоиллюстрации, представленные на рисунках 3 и 4, свидетельствуют о том, что таблетки «Сенна-Д» содержат корневища с корнями девясила [6, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного микроскопического анализа подтверждена подлинность таблеток «Сенна-Д» на основании идентификации растительных компонентов таблетки – сенны листьев и девясила корневищ с корнями. Для облегчения процесса идентификации растительных порошков в составе комплексного лекарственного средства изначально изучены анатомические признаки указанного сырья в виде монокомпонентных порошков, а затем – в составе таблетированного средства. Проведена предварительная пробоподготовка с целью максимального освобождения от вспомогательных веществ.

Микроскопические диагностические признаки представлены в виде фотоиллюстраций, позволяющих объективно их оценить.

SUMMARY

A. A. Pahotskaya, D. P. Politova IDENTIFICATION OF PLANT POWDERS IN TABLETS BY MICROSCOPIC ANALYSIS METHOD

Microscopic method of analysis for identifying plant powders in the tablets of dietary food supplement "Senna-D" including plant powders of senna leaves and inula roots and rhizomes was modified. Diagnostic anatomical features of fine-dispersed plant powders of senna leaves and inula roots and rhizomes in "Senna-D" tablets were studied. The method of purifying the above mentioned plant constituents from inactive ingredients was developed. In order to obtain more reliable data about diagnostic anatomical features a microscopic examination was also carried out on individual plant powders of senna leaves and inula roots and rhizomes. The microscopic analysis revealed anatomical diagnostic features of senna leaves (epidermis with polygonal cells, paracite-type stomata, single-celled conical wart hairs, vascular fascicles accompanied by druses and prismatic calcium oxalate crystals, crystalline druses isolated and found in parenchyma fragments) and inula roots and rhizomes (fragments of parenchyma with "blocks" of inulin, fragments of parenchyma with rounded essential oil containers, fragments of fibres, fragments of scalariform and spotted vessels) which are a part of "Senna-D." tablets; the method of

microscopic analysis was developed: modification of microscopic analysis of plant powders as a part of a compound in the form of preliminary purification of components from inactive ingredients being a part of a tablet is proposed.

Keywords: DFS, tablets "Senna-D," leaves of senna, inula roots and rhizomes, anatomical diagnostic features.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деримедведь, Л. В. Биологически активные добавки, содержащие лекарственное растительное сырье [Электронный ресурс] / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, В. Н. Ковалев // Провизор. – 2002. – № 3. – Режим доступа: <https://provisor.com.ua>. – Дата доступа: 06.02.2020.

2. Самылина, И. А. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств [Электронный ресурс] / И. А. Самылина, В. А. Куркин, Г. П. Яковлев // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – Режим доступа: <https://cyberleninka>. – Дата доступа: 06.02.2020.

3. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация [Электронный ресурс] / И. В. Соколова [и др.] // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2013. – Режим доступа: <https://cyberleninka>. – Дата доступа: 06.02.2020.

4. Тишков, Т. М. Современные вспомогательные вещества [Электронный ресурс] / Т. М. Тишков, А. В. Погребняк, Л. В. Погребняк // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 (1). – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/>. – Дата доступа: 06.02.2020.

5. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие: в 3-х томах / И. А. Самылина [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 3. – 488 с.

6. European pharmacopoeia 10.0, (Ph. Eur., 10th Edition), Council of Europ. – Monographs; Senna leaf (Sennae folium), 2019. – P. 1620.

7. Essential Medicines and Health Products Information Portal [Electronic source] / A World Health Organization resource : Monograph "Sennae folium". – Mode of access: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/26.html>. – Date of access: 31.01.2020.

8. Toby, G. Inula helenium, elecampane [Electronic source] / G. Toby, A. Denham, M. Whitelegg // Medical Herbs, 2011. – P. 201–210. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780443103445000252>. – Date of access: 31.01.2020

9. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – С. 412–417.

10. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общей редакцией С. И. Марченко. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – С. 416, 499, 576, 934–935, 1308.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64-81-78,
e-mail: pogotska@mail.ru,
Погоцкая А. А.

Поступила 10.02.2020 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615+547

Е. А. Дикусар¹, С. К. Петкевич¹, С. Г. Стёпин², В. И. Поткин¹

8,16-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-ДЕКАГИДРО-3,3,11,11-ТЕТРАМЕТИЛАКРИДИНО[4,3-с]АКРИДИН-1,9-ДИОНА. СООБЩЕНИЕ 2

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

В предыдущем сообщении представлены результаты исследований по разработке методики одностадийного синтеза 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона, полученных каскадной трехкомпонентной циклизацией 1,5-диаминонафталина, димедона и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда, содержащих простые эфирные, карбоксильные и аминогруппы. В настоящем сообщении одностадийным синтезом получены 8,16-дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона. Синтез проводили по описанной в сообщении 1 методике – каскадной трехкомпонентной циклизацией 1,5-диаминонафталина, димедона и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда. Исходные бензальдегиды содержали сложноэфирные группы следующих карбоновых кислот: уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной, валериановой, пивалиновой, тридекановой, стеариновой, бензойной, о-хлорбензойной, м-нитробензойной, адамантанкарбоновой, метилугольной, этилугольной, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой, м-карборан-С-карбоновой. Циклизацию проводили в течение 3–5 ч кипячением в бутаноле исходных компонентов, взятых в стехиометрических соотношениях 1 : 2 : 2. Выход целевых соединений составлял 45–55 %.

Ключевые слова: 8,16-дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона, бензальдегиды, димедон, сложные эфиры, лекарственные средства, фунгицидная активность, квантово-химические расчеты.

ВВЕДЕНИЕ

Производные акридина проявляют разнообразную биологическую активность и являются перспективными лекарственными средствами. В настоящее время получены многочисленные производные акридина, проявляющие противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную, противотуберкулезную, противомаларийную, противопаразитарную, антибактериальную, фунгицидную активность, также они используются для лечения болезни Альцгеймера. Сведения о применении производных акридина в качестве лекарственных средств обобщены в обзоре [1]. Производные акридина встречаются в природных растениях и различных морских организмах. Уникальная плоская кольцевая структура позволяет производным акридина участвовать в интеркаляции ДНК и ингибировать фермен-

ты топоизомеразу или теломеразу [1].

В связи с этим представляется интересным синтезировать производные бензоакридина с новыми фармакофорными группами.

В предыдущем сообщении [2] описана методика одностадийного синтеза 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона. По данной методике путем каскадной трехкомпонентной циклизации 1,5-диаминонафталина, димедона и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда, содержащих простые эфирные, карбоксильные и аминогруппы, синтезирован ряд производных бензоакридина. Известно, что введение сложноэфирных группировок приводит к появлению разнообразной биологической активности. Для последующего изучения влияния строения радикалов, присоединенных к оксикарбонильной группе, на биологиче-

скую активность бензоакридинов синтезированы производные насыщенных монокарбоновых кислот от уксусной до стеариновой, бензойной и замещенных бензойных кислот, метил- и этилугольной кислот. Особый интерес вызывают производные адамантана, у которых обнаружена антивирусная активность [3], широким спектром биологической активности обладают производные изотиазола [4], малоизученными являются лекарственные средства на основе чрезвычайно сильной м-карборан-С-карбоновой кислоты [5].

Целью данной работы является получение новых производных 8,16-дизамещенных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона каскадной трехкомпонентной конденсацией 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда и димедоном, содержащих сложноэфирные группы алифатических, ароматических, алкилугольных, гетероциклических, карборановых и полиэфирных кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИК-спектры записывали на приборе фирмы Thermo Scientific Nicolet iS10 в таблетках калия бромида.

Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD/6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм); фаза – 5 % метилфенилсиликон; температура испарителя +250 °С.

Квантово-химические расчеты электронной структуры и строения акридинов проводили на суперкомпьютере «Скиф-500» с производительностью 423,6 млрд. операций в секунду в Объединенном институте энергетических и ядерных исследований НАН Беларуси. Для расчетов использовали метод теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) с применением уровня теории трехпараметрического функционала (B3LYP1/MIDI) с использованием программного пакета GAMESS [6] и базисного набора MIDI [7]. Расчеты проводили до полной оптимизации всех геометрических параметров с достижением минимумов полных электронных энергий.

Методика синтеза 8,16-дизаме-

щенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона 1–24. Подробная методика синтеза приведена в сообщении 1 [2]. Синтез осуществляли кипячением 1 ммоль 1,5-диаминонафталина, 2 ммоль соответствующего альдегида, 2 ммоль димедона в 30 мл абсолютного бутанола в течение 3–5 ч. После охлаждения реакционной смеси до 0–5 °С выпавшие кристаллы отделяли на фильтре Шотта и сушили на воздухе при 50 °С. В качестве исходных соединений были выбраны сложные эфиры альдегидофенолов ванилинового ряда [8–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе конденсацией 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда, содержащими сложноэфирные группировки, синтезированы новые производные 8,16-дизамещенных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионов (1–24).

Применение сложных эфиров насыщенных монокарбоновых кислот от уксусной до стеариновой, эфиров алкилугольных кислот и замещенных бензолкарбоновых кислот позволяет выяснить влияние размера и типа ацильных радикалов на биологическую активность. Особый интерес представляют соединения с уже известными фармакофорными группами (производные адамантана и изотиазола) и производные суперкислоты – карборанкарбоновой кислоты. Можно предположить, что введение адамантанового фрагмента в известные своей антивирусной активностью производные акридина приведет к увеличению антивирусной активности. Объединение в одной молекуле фармакофорных акридиновых и карборановых [11] фрагментов также может привести к интересным результатам.

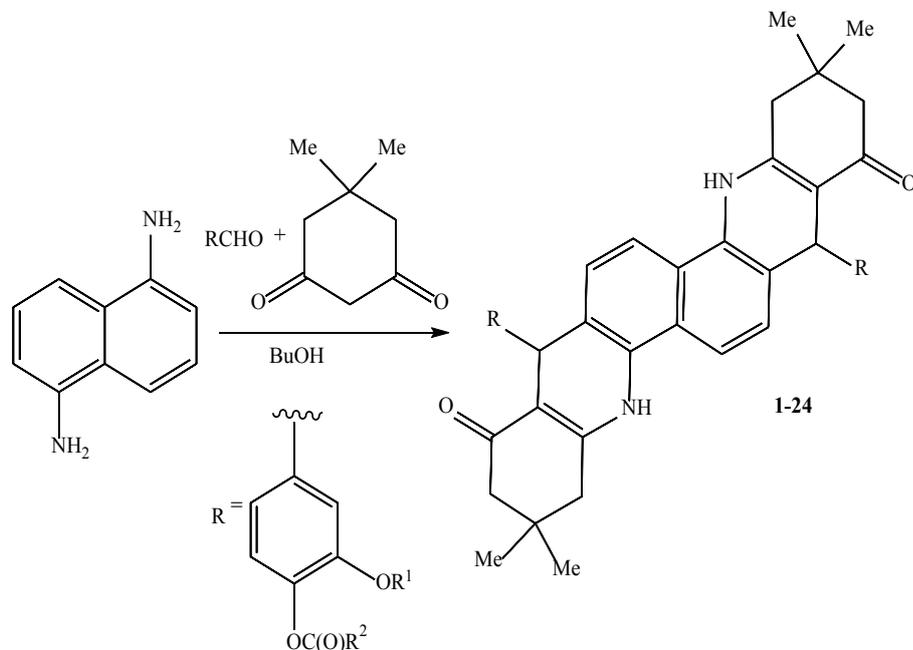
Дизамещенные тетраметилакридино [4,3-с]акридин-1,9-дионы 1–24 были получены с выходами 45–55 %. Выявить четкую зависимость выхода от строения исходных соединений не удалось. Несколько более высокие выходы наблюдаются для сложных эфиров ароматических и высших карбоновых кислот. Температура плавления синтезированных соединений возрастает при переходе от сложных эфиров высших карбоновых кислот до эфиров с малыми

алкильными радикалами и ароматическими радикалами, соединения **2, 3, 10, 13, 14, 18, 24** имеют температуры плавления, превышающие 320 °С.

Схемы синтеза соединений **1–24** приведены на рисунке 1.

Для подтверждения данных о конфигу-

рации дизамещенных тетраметилакридино [4,3-*c*]акридин-1,9-дионов **1–23** нами проведены квантово-химические расчеты (на примере соединений **1, 4, 7, 14, 21**). Полные энергии систем (E , а.е.), вычисленные методом DFT, и дипольные моменты (D , Дб) приведены в таблице 1.



$R^1 = \text{Me}$ **1-12**, $R^2 = \text{Et}$, Pr, Me, CH_3 , Me_3C **4**, $\text{Me}(\text{CH}_2)_{11}$ **5**, $\text{Me}(\text{CH}_2)_{16}$ **6**, Ph **7**, 2- ClC_6H_4 **8**, 3- $(\text{O}_2\text{N})\text{C}_6\text{H}_4$ **9**, 1-Ad **10**, MeO **11**, EtO **12**;
 $R^1 = \text{Et}$ **13-21**, $R^2 = \text{Me}$ **13**, Et **14**, Pr **15**, Me_2CHCH_2 **16**, Me_3C **17**, Ph **18**, 3- $(\text{O}_2\text{N})\text{C}_6\text{H}_4$ **19**, MeO **20**, EtO **21**;

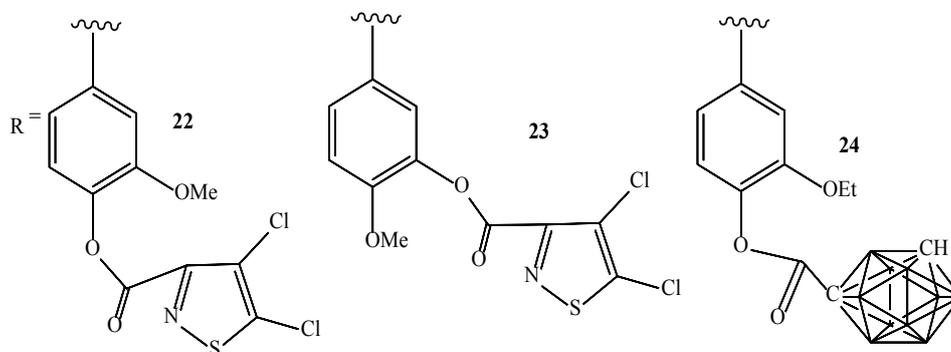


Рисунок 1. – Схема получения 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-*c*]акридин-1,9-диона **1–24**

Таблица 1. – Полные энергии систем и дипольные моменты дизамещенных тетраметилакридино[4,3-*c*]акридин-1,9-дионов **1, 4, 7, 14, 18, 21**

№	Полная энергия системы, E , а.е.	Дипольный момент, D , Дб
1	-2555,5080405482	4,25
4	-2711,8593489857	3,90
7	-2858,5894151227	3,69
14	-2633,6878295547	3,90
18	-2936,7690906569	3,22
21	-2783,2488561159	4,01

Квантово-химическая модель соединения **19** приведена на рисунке 2.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных ИК, масс-спектров и элементного анализа. Значения масс молекулярных ионов

(M^+) для соединений **1–24** соответствуют рассчитанным по молекулярным формулам значениям молекулярных масс (M).

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены ниже.

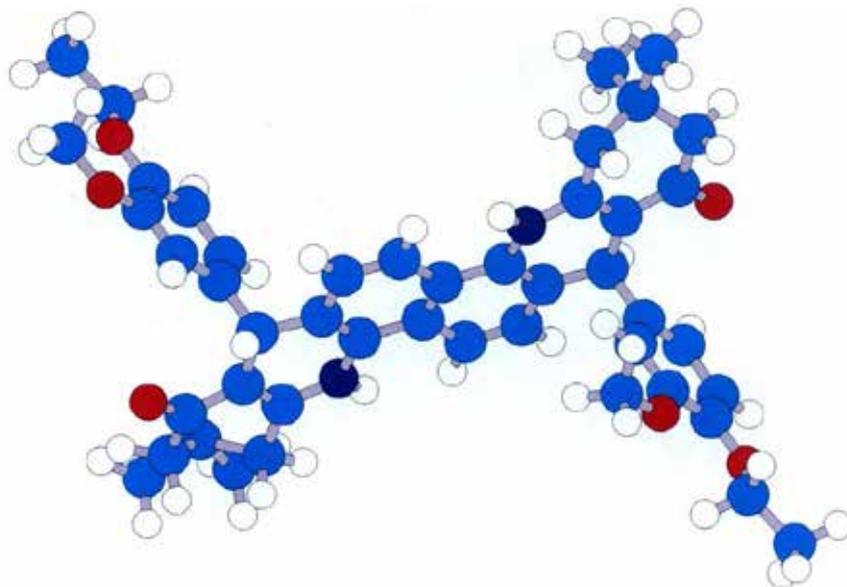


Рисунок 2. – Квантово-химическая модель соединения **19**

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дипропионат 1. Выход 46 %, т.пл. 262–264 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3245, 3020, 3090, 3060, 3020, 2956, 2939, 2870, 1764, 1596, 1519, 1492, 1417, 1381, 1352, 1334, 1270, 1258, 1201, 1148, 1122, 1072, 1027, 977, 935, 887, 805, 750. Найдено, %: С 73,88; Н 6,52; N 3,33. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 73,64; Н 6,44; N 3,58. M 782,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дибутират 2. Выход 50 %, т.пл. >320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296, 3240, 3110, 3090, 3060, 3010, 2956, 2931, 2900, 2872, 1760, 1590, 1517, 1491, 1415, 1383, 1335, 1264, 1200, 1147, 1121, 1072, 1027, 940, 885, 860, 749. Найдено, %: С 74,21; Н 6,89; N 3,12. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,05; Н 6,71; N 3,45. M 810,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) диизобу-

тират 3. Выход 51 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3240, 3112, 3090, 3070, 3010, 2956, 2935, 2872, 1764, 1597, 1518, 1494, 1468, 1417, 1381, 1334, 1270, 1257, 1202, 1178, 1151, 1122, 1094, 1027, 934, 890, 880, 860, 810, 773. Найдено, %: С 74,33; Н 6,83; N 3,23. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,05; Н 6,71; N 3,45. M 810,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дипивалат 4. Выход 55 %, т.пл. 307–309 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313, 3245, 1110, 3090, 3060, 3015, 2958, 2933, 2905, 2870, 1757, 1597, 1518, 1493, 1417, 1380, 1333, 1270, 1257, 1201, 1151, 1114, 1027, 935, 889, 773. Найдено, %: С 74,69; Н 7,06; N 3,08. $[M]^+$ 838. $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,44; Н 6,97; N 3,34. M 839,04.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(тридеcanoат) 5. Выход 54 %, т.пл. 213–215 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3244, 3119, 3090, 3070, 3012, 2995, 2952, 2923,

2852, 1766, 1595, 1519, 1494, 1467, 1418, 1380, 1271, 1257, 1201, 1184, 1168, 1151, 1141, 1116, 1072, 1026, 977, 933, 888, 881, 830, 807, 786, 774. Найдено, %: С 77,03; Н 8,65; N 2,40. $[M]^+$ 1062. $C_{68}H_{90}N_2O_8$. Вычислено, %: С 76,80; Н 8,53; N 2,63. *M* 1063,47.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-1,4-фенилен) дистеарат 6. Выход 50 %, т.пл. 116–118 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3299, 3244, 3112, 3090, 3075, 3010, 2995, 2960, 2923, 2852, 1767, 1595, 1521, 1495, 1467, 1418, 1381, 1272, 1258, 1200, 1186, 1160, 1150, 1115, 1026, 935, 890, 885, 835, 810, 774. Найдено, %: С 78,12; Н 9,29; N 2,04. $[M]^+$ 1202. $C_{78}H_{110}N_2O_8$. Вычислено, %: С 77,83; Н 9,21; N 2,33. *M* 1202,83.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дибензоат 7. Выход 55%, т.пл. 255–257 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302, 3245, 3115, 3085, 3060, 3020, 3000, 2955, 2930, 2869, 1742, 1593, 1519, 1493, 1450, 1417, 1382, 1334, 1315, 1260, 1200, 1175, 1150, 1122, 1080, 1060, 1024, 980, 940, 890, 870, 760, 750, 707. Найдено, %: С 76,86; Н 5,87; N 2,84. $[M]^+$ 878. $C_{56}H_{50}N_2O_8$. Вычислено, %: С 76,52; Н 5,73; N 3,19. *M* 879,02.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-1,4-фенилен) ди(1-хлорбензоат) 8. Выход 53 %, т.пл. 260–262 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288, 3242, 3120, 3099, 3070, 3020, 3010, 2995, 2956, 2933, 2900, 2868, 1746, 1591, 1519, 1494, 1469, 1416, 1382, 1336, 1265, 1241, 1196, 1179, 1152, 1121, 1093, 1034, 890, 865, 805, 751. Найдено, %: С 71,23; Н 5,24; Cl 7,19; N 2,63. $[M]^+$ 946. $C_{56}H_{48}Cl_2N_2O_8$. Вычислено, %: С 70,96; Н 5,10; Cl 7,48; N 2,96. *M* 947,91.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(3-нитробензоат) 9. Выход 54 %, т.пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3303, 3245, 3115, 3090, 3007, 2955, 2928, 2867, 1738, 1610, 1594, 1534, 1518, 1494, 1467, 1418, 1381, 1351, 1294, 1270, 1254, 1200, 1187, 1149, 1119, 1058, 1029, 810, 780, 770, 716, 706. Найдено, %: С 69,80; Н 5,00; N 5,34. $C_{56}H_{48}N_4O_{12}$. Вычислено, %: С 69,41; Н

4,99; N 5,78. *M* 969,02.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(адамantan-1-карбоксилат) 10. Выход 52 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 3090, 3070, 3045, 3010, 3000, 2935, 2905, 2852, 1738, 1612, 1516, 1480, 1451, 1418, 1380, 1333, 1257, 1222, 1195, 1180, 1150, 1119, 1053, 1031, 976, 934, 900, 889, 774, 745. Найдено, %: С 77,65; Н 7,21; N 2,38. $C_{64}H_{70}N_2O_8$. Вычислено, %: С 77,24; Н 7,09; N 2,81. *M* 995,27.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(метилкарбонат) 11. Выход 52 %, т.пл. 302–304 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305, 3240, 2115, 3090, 3020, 2995, 2953, 2929, 2902, 2868, 1766, 1597, 1518, 1492, 1439, 1417, 1381, 1331, 1256, 1206, 1151, 1118, 1071, 1027, 945, 930, 885, 835, 810, 775. Найдено, %: С 70,49; Н 5,98; N 3,24. $[M]^+$ 786. $C_{46}H_{46}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 70,21; Н 5,89; N 3,56. *M* 786,88.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(этилкарбонат) 12. Выход 49 %, т.пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 3240, 3110, 3090, 2995, 2955, 2931, 2905, 2869, 1763, 1597, 1518, 1492, 1418, 1381, 1333, 1254, 1205, 1151, 1120, 1095, 1054, 1028, 976, 930, 887, 775. Найдено, %: С 71,06; Н 6,32; N 3,17. $[M]^+$ 814. $C_{50}H_{50}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 70,75; Н 6,18; N 3,44. *M* 814,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) диацетат 13. Выход 46 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 3248, 3117, 3096, 3047, 3020, 2983, 2959, 2940, 2898, 2872, 1766, 1592, 1520, 1493, 1422, 1393, 1367, 1336, 1317, 1264, 1216, 1193, 1153, 1116, 1041, 1028, 1008, 979, 965, 931, 908, 885, 823, 805, 775, 760, 740. Найдено, %: С 73,95; Н 6,58; N 3,24. $[M]^+$ 782. $C_{48}H_{50}N_2O_8$. Вычислено, %: С 73,64; Н 6,44; N 3,58. *M* 782,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дипро-

пионат 14. Выход 4 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3294, 3229, 3110, 3090, 3070, 3055, 2980, 2964, 2945, 2923, 2881, 2866, 1765, 1585, 1518, 1490, 1423, 1379, 1338, 1320, 1261, 1209, 1145, 1121, 1074, 1042, 1028, 969, 885, 878, 840, 808, 790, 775. Найдено, %: С 74,42; Н 6,80; N 3,21. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,05; Н 6,71; N 3,45. M 810,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дибутират 15. Выход 47 %, т.пл. 302–304 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3383, 3339, 3050, 3115, 3095, 3080, 3010, 2962, 2933, 2874, 1750, 1724, 1625, 1607, 1514, 1480, 1423, 1379, 1331, 1266, 1252, 1196, 1146, 1117, 1083, 1040, 979, 966, 942, 890, 878, 807, 785, 774. Найдено, %: С 74,65; Н 7,03; N 3,12. $[M]^+$ 838. $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,44; Н 6,97; N 3,34. M 839,04.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) диизовалерат 16. Выход 46 %, т.пл. 276–278 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3304, 3240, 3105, 3070, 3030, 2959, 2929, 2871, 1762, 1597, 1518, 1489, 1418, 1381, 1334, 1270, 1256, 1200, 1150, 1117, 1041, 1027, 966, 885, 830, 806, 781, 740. Найдено, %: С 74,98; Н 7,36; N 2,89. $[M]^+$ 866. $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,80; Н 7,21; N 3,23. M 867,10.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дипивалат 17. Выход 53 %, т.пл. 288–290 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3100, 3080, 3020, 2959, 2931, 2871, 1756, 1603, 1519, 1490, 1418, 1382, 1334, 1269, 1256, 1198, 1169, 1149, 1118, 1070, 1043, 1028, 980, 964, 890, 840, 805, 781. Найдено, %: С 75,11; Н 7,32; N 2,95. $[M]^+$ 866. $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,80; Н 7,21; N 3,23. M 867,10.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дибензоат 18. Выход 54 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299, 3240, 3110, 3090, 3060, 3045, 2980, 2960, 2927, 2867, 1748, 1587, 1518, 1489, 1450, 1421, 1380, 1336, 1319, 1262, 1202, 1175, 1147, 1122, 1054, 1035, 1024, 968, 875, 840, 805, 774, 689. Найдено, %: С

77,10; Н 6,13; N 2,81. $[M]^+$ 906. $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 76,80; Н 6,00; N 3,09. M 907,08.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(3-нитробензоат) 19. Выход 55 %, т.пл. 238–240 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299, 3225, 3110, 3090, 3070, 3045, 2985, 2957, 2926, 2867, 1748, 1617, 1587, 1534, 1515, 1490, 1478, 1424, 1379, 1349, 1285, 1256, 1195, 1147, 1124, 1039, 1002, 970, 870, 860, 840, 820, 810, 775, 714. Найдено, %: С 70,11; Н 5,32; N 5,45. $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 69,87; Н 5,26; N 5,62. M 997,07.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(метилкарбонат) 20. Выход 48 %, т.пл. 298–300 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3306, 3240, 3110, 3095, 3045, 3020, 2956, 2930, 2872, 1763, 1601, 1518, 1488, 1443, 1419, 1382, 1332, 1260, 1198, 1151, 1120, 1043, 1028, 980, 965, 943, 890, 880, 860, 806, 776. Найдено, %: С 71,01; Н 6,29; N 3,22. $[M]^+$ 814. $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 70,75; Н 6,18; N 3,44. M 814,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(этилкарбонат) 21. Выход 46 %, т.пл. 288–288 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3364, 3338, 3090, 3070, 3010, 2980, 2963, 2933, 2870, 1770, 1739, 1625, 1603, 1516, 1483, 1423, 1380, 1332, 1267, 1254, 1198, 1147, 1123, 1095, 1041, 980, 970, 890, 880, 805, 776. Найдено, %: С 71,56; Н 6,60; N 3,04. $[M]^+$ 842. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 71,24; Н 6,46; N 3,32. M 842,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) 22. Выход 48 %, т.пл. 203 °С (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3245, 3110, 3000, 2990, 2970, 3020, 2997, 2954, 2931, 2868, 1753, 1600, 1517, 1488, 1417, 1381, 1352, 1268, 1255, 1187, 1180, 1150, 1119, 1070, 1029, 962, 890, 875, 765, 757, 740. Найдено, %: С 58,63; Н 4,07; Cl 13,25; N 5,09; S 5,90. $[M]^+$ 1030. $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58,26; Н 3,91; Cl 13,76; N 5,44; S 6,22. M 1030,81.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(6-метокси-3,1-фенилен) ди(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) 23. Выход 50 %, т.пл. 211 °С (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3316, 3240, 3095, 3080, 3020, 2995, 2953, 2927, 2868, 2838, 1756, 1597, 1518, 1508, 1491, 1417, 1382, 1352, 1285, 1260, 1194, 1179, 1147, 1125, 1105, 1070, 1026, 968, 940, 890, 860, 830, 805, 783, 770, 740. Найдено, %: С 58,63; Н 4,07; Cl 13,25; N 5,09; S 5,90. $[M]^+$ 1030. $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58,26; Н 3,91; Cl 13,76; N 5,44; S 6,22. M 1030,81.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(м-карборанил-С-карбоксилат) 24. Выход 46 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3309, 3235, 3060, 3040, 2979, 2959, 2931, 2872, 2609, 1767, 1587, 1518, 1491, 1424, 1381, 1334, 1253, 1195, 1149, 1119, 1096, 1059, 1038, 994, 880, 840, 806, 769, 730. Найдено, %: С 57,38; Н 6,27; В 21,03; N 2,45. $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{B}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 57,01; Н 6,18; В 21,38; N 2,77. M 1011,23.

Синтезированные соединения 1–24 подготовлены для биотестирования на фунгицидную и антибактериальную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Путем каскадной трехкомпонентной циклизации 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда и димедоном синтезированы дизамещенные тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионы, содержащие сложноэфирные группы насыщенных алифатических, ароматических, алкоксиугольных, полиэдранных, гетероциклических и карборанкарбоновых кислот.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

Квантово-химическим моделированием подтверждена высокая термодинамическая устойчивость синтезированных соединений и их симметричное строение. Синтезированные соединения являются перспективными субстанциями для создания на их основе новых лекарственных средств с потенциальной антимикробной, противовирусной и фунгицидной активностью.

SUMMARY

E. A. Dikusar, S. K. Petkevich,
S. G. Stepin, V. I. Potkin
8,16-DISUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-
DECAHYDRO-3,3,11,11-
TETRAMETHYLACRIDINO[4,3-c]
ACRIDINE-1,9-DIONE. MESSAGE 2

The previous report presented the results of the studies on the development of a single-step synthesis method for 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dione obtained by the cascade three-component cyclization of 1,5-diaminonaphthalene, dimedone and substituted benzaldehydes of vanillin series containing ether, carboxyl and amino groups. 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dione were obtained by one-step synthesis in the present message. The synthesis was carried out according to the method described in message 1 – cascade three-component cyclization of 1,5-diaminonaphthalene, dimedone and substituted benzaldehydes of vanillin series. Initial benzaldehydes contained ester groups of the following carboxylic acids: acetic, propionic, butyric, isobutyric, valeric, pivalic, tridecanoic, stearic, benzoic, o-chlorobenzoic, m-nitrobenzoic, adamantancarboxylic, methylcarbonic, ethylcarbonic, 4,5-dichloroisothiazol-3-carboxylic, m-carborane-C-carboxylic. The cyclization was carried out for 3-5 h by boiling the initial components in butanol taken in stoichiometric ratios 1: 2: 2. The yield of the target compounds was 45–55 %.

Keywords: 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dione, benzaldehydes, dimedone, esters, drugs, fungicidal activity, quantum-chemical calculations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gensicka-Kowalewska, M. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues / M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewiński, K. Dzierzbicka // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7. – P. 15776–15804.

2. 8,16-Дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-

диона. Сообщение 1 / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 1 (85). – С. 25–35.

3. Деева, Э. Г. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа / Э. Г. Деева, Т. И. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – Вып. 4(47). – С. 38–44.

4. Броварец, В. Химия и биологическая активность азолов: избранные обзоры / В. Броварец, В. Зябров. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / Omni-Scriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 456 с.

5. The Structure of the Strongest Bronsted Acid: The Carborane Acid $H(CHB_{11}Cl_{11})$ / E. S. Stoyanov [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – № 128 (10). – P. 3160–3161.

6. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [at al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – N 7. – P. 1347–1363.

7. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 264 p.

8. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая ак-

тивность / Е. А. Дикусар [и др.]. – Минск: Право и экономика, 2011. – 446 с.

9. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.

10. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 582 с.

11. Issa, F. Boron in Drug Discovery: Carboranes as Unique Pharmacophores in Biologically Active Compounds / F. Issa, M. Kassiou, L. M. Rendina // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – № 9. – P. 5701–5722.

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
тел.: +375-17-2841600,
моб.: +375-29-6228644,
e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 11.07.2019 г.

УДК 633.8:615.451.13

С. Г. Стёпин¹, Р. А. Родионова², М. А. Стёпина², Е. А. Дикусар³

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СПИРТОВЫХ НАСТОЕК ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ 1

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный медицинский колледж им. академика И. П. Антонова, г. Витебск, Республика Беларусь

³Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Разработана новая методика оценки антирадикальной активности спиртовых настоек лекарственных растений. Дилатометрическим методом определена антирадикальная активность спиртовых настоек лекарственных растений: женьшеня, элеутерококка, аралии, эхинацеи пурпурной, пиона уклоняющегося, пустырника, боярышника. Дилатометрические измерения проводили при 60 °С в системе: метакриловая кислота, диметилформамид, спиртовые настойки лекарственных растений в объемном соотношении 10 : 9 : 1. В качестве инициатора использовали 2,2'-азодиизобутиронитрилнитрил, концентрация инициатора 0,01 моль/л. Количественную оценку антирадикальной актив-

ности проводили путем измерения периодов индукции ингибированной полимеризации.

Установлено, что спиртовые настойки исследованных лекарственных растений проявляют выраженную антирадикальную активность. Антирадикальная активность настоек лекарственных растений возрастает в ряду: боярышник, эхинацея, пустырник, пион уклоняющийся, женьшень, аралия, элеутерококк.

Ключевые слова: дилатометрия, лекарственные растения, антирадикальная активность, женьшень, элеутерококк, аралия, эхинацея пурпурная, пион уклоняющийся, пустырник, боярышник.

ВВЕДЕНИЕ

Свободнорадикальные процессы, протекающие в организме человека, способствуют развитию различных заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и мозга, злокачественных новообразований, паркинсонизма, диабета, бронхиальной астмы, преждевременного старения организма и др. Отмечена роль свободных радикалов при стрессовых ситуациях, бактериальных инфекциях, интоксикациях, хирургических вмешательствах, нарушениях кислотно-основного баланса, расстройствах нервно-гормональной регуляции деятельности внутренних органов и систем [1–7].

Для лечения свободнорадикальных патологий используют природные и синтетические антиоксиданты или антирадикальные вещества. В качестве антиоксидантов в медицине используют витамины А, Е, С, катехины, катехингаллаты, убихиноны, ресвератрол, пробукол, эмоксипин, этамзилат и ряд других лекарственных средств [8].

Перспективным является поиск и использование в качестве антиоксидантов различных лекарственных растений. Человек издавна использовал растения для предотвращения порчи пищевых продуктов и лечения различных заболеваний. Североамериканские индейцы использовали кору малого вяза для предотвращения порчи медвежьего жира, в конце 19 века в США было запатентовано применение коры вяза для предотвращения прогоркания жиров [9]. Известно, что экстракты пряноароматических растений являются перспективными заменителями синтетических антиоксидантов [10, 11].

Для оценки антиоксидантной и антирадикальной активности используется ряд методов, которые приведены в обзоре [12]. Наиболее распространенными являются волюметрические, фотометрические, хемилюминесцентные, флуоресцентные, электрохимические методы и метод биологических маркеров [12].

Сущность волюметрического метода заключается в регистрации скорости поглощения кислорода органическим соединением в присутствии инициатора и ингибитора и позволяет определить периоды индукции окисления и константы скорости обрыва цепей на ингибиторах [13].

Хемилюминесцентный метод отличается от волюметрического способом регистрации скорости окисления путем хемилюминесценции в присутствии люминола или рибофлавина. Измеряется интенсивность хемилюминесценции модельной цепной реакции инициированного окисления углеводорода при известной скорости инициирования после введения в систему антиоксиданта, или ингибитора окисления [14–16]. В качестве углеводорода можно использовать кумол или этилбензол, в качестве инициатора окисления – любой инициатор с известной константой скорости инициирования. Чаще всего в качестве инициатора используют азобис-изобутиронитрил, распад которого хорошо изучен и скорости инициирования в различных углеводородах известны. В некоторых случаях удобно использовать 2,2'-азобис-(2-амидинопропан) дигидрохлорид [12]. Возможно использование активаторов – дибромантрацена или хелата трис-теноил трифторацетонат европия. В качестве растворителей применяют диметилсульфоксид и ацетонитрил, которые не окисляются в условиях эксперимента [12].

Наиболее простыми являются фотометрические методы с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила, кроцина, водорастворимого аналога витамина Е – тролокса, дезоксирибозы, железотиоцианатный метод, метод с использованием смеси 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолино-6-сульфоновой кислоты с пероксидом водорода и пероксидазой хрена [12].

Флуоресцентный метод основан на измерении интенсивности флуоресценции детекторов в присутствии антиоксидантов во времени. В качестве флуоресцентных

детекторов используют флуоресцеин или 2-гидрокситерефталевую кислоту, которая образуется при гидроксировании терефталевой кислоты гидроксильными радикалами в окисляющейся системе [12].

Известны различные электрохимические методы оценки антиоксидантной активности с использованием вольтамперометрических методов и определения окислительно-восстановительного потенциала. Данные, полученные этими методами, необходимо использовать с осторожностью и в сочетании с другими методами [12].

Удобной модельной системой для исследования антиокислительной активности пряноароматических пищевых растений является система, содержащая кумол, АИБН и воздушно-сухие спиртовые экстракты растений [10]. Недостатком этого метода является использование сложной аппаратуры для регистрации скорости поглощения кислорода. Подготовка образцов для исследований также требует затрат времени и включает приготовление спиртовых экстрактов и их сушку на воздухе. Процесс занимает несколько дней, а при сушке на воздухе возможна потеря части летучих компонентов растений и их окисление.

Для определения антирадикальной активности может использоваться дилатометрический метод [17]. Он основан на регистрации изменения объема полимеризующейся системы, состоящей из мономера, инициатора и ингибитора. При полимеризации мономера в присутствии инициатора происходит уменьшение объема, вызванное тем, что плотность полимера выше плотности исходного мономера. Метод позволяет определить период индукции системы и константы скорости обрыва цепей на ингибиторах. Достоинством дилатометрического метода является то, что он не требует сложного аппаратного оформления и может быть внедрен в любой аналитической лаборатории и на предприятиях, выпускающих лекарственные средства на основе лекарственных растений

Спиртовые настойки лекарственных растений находят применение для лечения широкого спектра заболеваний. Настойки женьшеня, элеутерококка, аралии используются в качестве стимуляторов, настойка эхинацеи пурпурной – в качестве иммуномодулятора; настойка пиона уклоняющегося – в качестве снотворного и седативного средства; настойка пустыр-

ника используется в качестве седативного, гипотензивного и кардиотонического средства; настойка боярышника обладает седативным действием и улучшает кровоток в сосудах.

Целью настоящей работы является разработка методики и исследование антирадикальной активности спиртовых настоек лекарственных растений: женьшеня, элеутерококка, аралии, эхинацеи пурпурной, пиона уклоняющегося, пустырника, боярышника при помощи дилатометрического метода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследований использовали спиртовые настойки следующих лекарственных растений: настойку женьшеня, настойку элеутерококка, настойку аралии, настойку свежих корневищ с корнями эхинацеи пурпурной, настойку пиона уклоняющегося, настойку пустырника, настойку боярышника.

В работе использованы следующие реактивы. *Метакриловая кислота*, МРТУ 9-487-70, очищена перегонкой в вакууме. Т. кип. 63–64 °С /12 мм рт. ст., предгон и кубовый остаток составили по 10 % от общего количества кислоты, средняя фракция кристаллизуется при температуре 16 °С. *Диметилформамид «ч»*, ГОСТ 20289-74, Шосткинского завода химреактивов, очищен перегонкой в вакууме, применяли среднюю фракцию, предгон и кубовый остаток составляли 10 % от общего объема диметилформамида. *Этиловый спирт* очищен перегонкой с эффективным дефлегматором, т. кип. 78 °С. *2,2'-Азобис-изобутиронитрил (АИБН)* производства Чернореченского ПО «Корунд», ТУ 113-03-365-82, очищен последовательной перекристаллизацией из этанола, ацетона и бензола «хч» для криоскопии и высушен в вакууме. *Персульфат аммония* ГОСТ 4146 Шосткинского завода химреактивов. *Ртуть*, ГОСТ 4648-73, очищена двукратным фильтрованием через бумажный фильтр с узким отверстием в раствор азотной кислоты 1 : 2, двукратным фильтрованием в дистиллированную воду и двукратным фильтрованием в высушенный сосуд.

Проведение дилатометрических измерений. Определение концентрации мономера для дилатометрических измерений проводили методом дифференциального терми-

ческого анализа (ДТА). Установка для ДТА состояла из самописца с дифференциальной термопарой, регистрирующей разницу температур в сосуде с полимеризующейся системой и контрольном сосуде, и термопарой, измеряющей температуру воды в термостате. Полимеризующаяся система включала метакриловую кислоту, растворители (воду, спирт или диметилформамид) и инициатор персульфат аммония 0,005 моль/л.

Измерения объемов рабочих ячеек дилатометров проводили, заполняя дилатометр очищенной ртутью, ртуть выливали в предварительно взвешенный бюкс и взвешивали на аналитических весах. Зная массу ртути и ее плотность при температуре измерения, вычисляли объем рабочей ячейки. Работы с ртутью проводили с осторожностью, используя поддоны из полимерных материалов. После окончания работы поддоны обрабатывали медной кисточкой, активированной азотной кислотой. Калибровку объемов рабочих ячеек объемом до 12 мл проводили при помощи ртути. Для определения объема рабочих ячеек с объемом 13–17 мл использовать ртуть нежелательно, т.к. это может привести к поломке дилатометров. Для калибровки таких рабочих ячеек использовали дистиллированную воду.

Дилатометрические исследования проводили в ультратермостате в системе: метакриловая кислота, диметилформамид, спиртовые настойки 10 : 9 : 1, концентрация АИБН 0,01 моль/л, температура полимеризации 60 °С, колебания температуры не превышали 0,02 °С. Объем дилатометров составлял 5–6 мл, цена деления измерительного капилляра составляла 0,001 мл, что обеспечивало высокую точность измерений. В качестве контроля использовали системы, содержащие вместо настоек эквивалентное количество 70 % спирта. Для оценки антирадикальной активности определяли периоды индукции полимеризации, т.е. время начала уменьшения объема системы (τ). Кроме этого, использовали фактор замедления начальной скорости полимеризации (f), который рассчитывали путем определения отношения периодов индукции спиртовых настоек к контрольному образцу. Определение периодов индукции проводили графическим методом по точке пересечения касательных к начальному участку кинетической кривой полимеризации и участку кривой с развившейся полимеризацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методик дилатометрического контроля качества растительного сырья и других водо- и спирторастворимых лекарственных средств представляет достаточно сложную проблему.

На первом этапе разработки методики выбирали мономер. В качестве мономера можно использовать метакриловую кислоту, которая хорошо смешивается со спиртовыми настойками. Большинство водорастворимых мономеров (акриловая и метакриловая кислоты и др.) полимеризуются с выделением большого количества тепла. Теплота полимеризации метакриловой кислоты более 75 кДж/моль. Полимеризация чистой метакриловой кислоты носит взрывной характер и происходит с разогреванием и выбросом продуктов полимеризации. Кроме того, полиметакриловая кислота нерастворима в собственном мономере и выпадает в осадок при полимеризации, что делает невозможным проведение дилатометрических измерений. Измерение тепловых эффектов полимеризации растворов метакриловой кислоты при помощи метода ДТА показало, что разбавление системы растворителями в два раза приводит к стационарному протеканию процесса полимеризации с сохранением гомогенности системы. Большее разбавление мономера нецелесообразно, т.к. приводит к снижению объемной усадки системы и снижению чувствительности метода.

Выбор температуры проведения исследований показал, что при температуре термостата 70–100 °С за счет экзотермической реакции в системе повышается температура, что приводит к невозможности проведения дилатометрических измерений. При температуре ниже 60 °С уменьшается скорость иницирования, что приводит к увеличению времени измерений. В связи с этим рекомендуемая температура измерений 60 °С.

Следующим этапом работы был выбор инициатора. Большинство известных инициаторов нерастворимы в воде и спирте. Водорастворимые инициаторы (пероксид водорода и персульфаты) непригодны для исследований, т.к. они окисляют витамин С и многие фенольные вещества растений. Инициатор АИБН, в отличие от пероксидных инициаторов, не окисляет витамин С и фенольные вещества растений, однако он

плохо растворим в спирте. В связи с этим, для флегматизации процесса необходимо использовать диметилформамид, который хорошо растворяет инициатор, мономер и компоненты настоек. Одна десятая часть диметилформамида заменяется на спиртовые настойки. Увеличение количества спиртосодержащих компонентов практически не влияет на экзотермический эффект, но увеличивает скорость обрыва цепей, что приводит к увеличению времени эксперимента.

Определение концентрации инициатора. Рекомендуемая концентрация АИБН 0,01 моль/л. При увеличении концентрации АИБН, через 25–30 мин в системе наблюдается появление пузырьков азота за счет разложения инициатора, что делает невозможным проведение дилатометрических измерений.

Оптимальные условия проведения исследований: метакриловая кислота, диметилформамид, спиртовые настойки 10 : 9 : 1, концентрация АИБН 0,01 моль/л, температура полимеризации 60 °С.

Таким образом, разработана следующая методика определения антирадикальной активности. Дилатометр заполняют исследуемой системой, содержащей спиртовые настойки, и погружают в ультратермостат, нагретый до температуры 60 °С. Периодически регистрируют изменения уровня жидкости в дилатометре. За счет распада инициатора АИБН происходит образование свободных радикалов (зарождение цепи). Образовавшиеся свободные радикалы участвуют в реакции продолжения цепи, что приводит к уменьшению объема смеси и уменьшению уровня жидкости в измерительном капилляре. При наличии в системе ингибиторов свободнорадикальных процессов последние участвуют в реакциях обрыва цепи до полного расходования. В течение этого времени уровень жидкости в измерительном капилляре остается постоянным. После израсходования ингибиторов свободнорадикальных процессов начинается процесс полимеризации и уровень жидкости в измерительном капилляре начинает понижаться. Время от начала погружения дилатометра до начала полимеризации (понижение уровня жидкости в дилатометре) называется периодом индукции. Чем больше период индукции, тем выше антирадикальная активность веществ.

Метод характеризуется высокой чув-

ствительностью, цена деления капилляра 0,001 мл, что позволяет регистрировать уменьшение объема в используемых дилатометрах на уровне около 0,01 %. Чувствительность может быть увеличена за счет увеличения объемов рабочих ячеек.

Зная исходный объем реакционной смеси (V_0), контракцию (V) и коэффициент контракции (K), можно вычислить степень превращения мономера в полимер (Q , %) [18]:

$$Q = \Delta V \cdot 100 / V_0 \cdot K \quad (1)$$

Для расчёта степени превращения мономера в полимер (P , моль/л) используют формулу (2):

$$P = Q \cdot [M] / 100 \quad (2)$$

где M – концентрация мономера (моль/л).

Методику апробировали на спиртовых настойках различных лекарственных растений. Полимеризация в присутствии спиртовых настоек протекает после достаточно продолжительного периода индукции, который составляет от 35 до 80 минут. Значения периодов индукции в данном эксперименте являются объективной характеристикой. При необходимости сравнения результатов эксперимента данной серии с другими дилатометрическими исследованиями удобнее использовать фактор замедления. Чем больше фактор замедления полимеризации, тем выше антирадикальная активность веществ. Кинетические кривые ингибированной полимеризации приведены на рисунке 1.

Как видно из кинетических кривых, после достижения периода индукции наблюдается резкое возрастание скорости полимеризации. Скорость полимеризации для всех образцов после периода индукции практически одинакова.

Графической обработкой кинетических кривых определены периоды индукции. Результаты приведены в таблице 1.

Как видно из данных исследований, обнаружена высокая антирадикальная активность всех исследованных настоек лекарственных растений, которая уменьшается в ряду: элеутерококк, аралия, женьшень, пион, пустырник, эхинацея, боярышник. Следует отметить высокую антирадикальную активность растений, обладающих стимулирующими свойствами.

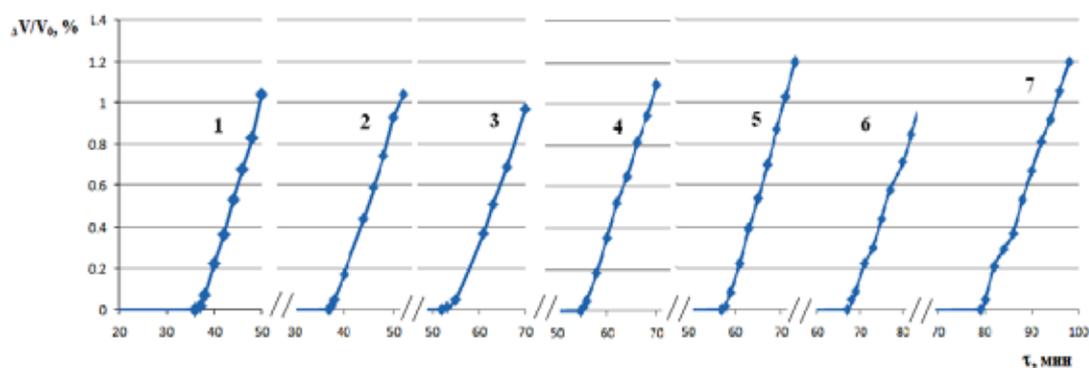


Рисунок 1. – Кинетические кривые ингибирования полимеризации спиртовыми настояками

Таблица 1. – Результаты кинетических измерений настоек лекарственных растений

№	Настойка	Период индукции, с	Фактор замедления
1	Элеутерококк	4800	6,15
2	Аралия	4070	5,22
3	Женьшень	3580	4,59
4	Пион	3335	4,28
5	Пустырник	3300	4,23
6	Эхинацея	2280	2,92
7	Боярышник	2250	2,88
8	Контроль	780	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана dilatометрическая методика определения антирадикальной активности спиртовых настоек лекарственных растений, заключающаяся в измерении периода индукции в полимеризующейся системе, состоящей из метакриловой кислоты, диметилформамида, АИБН и спиртовых настоек лекарственных растений. Оптимальные условия проведения исследований: метакриловая кислота, диметилформамид, спиртовые настойки 10 : 9 : 1, концентрация АИБН 0,01 моль/л, температура полимеризации 60 °С.

Установлено, что антирадикальная активность спиртовых настоек лекарственных растений уменьшается в ряду: элеутерококк, аралия, женьшень, пион, пустырник, эхинацея, боярышник.

SUMMARY

S. G. Stepin, R. A. Rodionova,
M. A. Stepina, E. A. Dikusar
DEVELOPMENT OF THE METHOD
OF DETECTING ANTI-RADICAL
ACTIVITY IN ALCOHOL TINCTURES
OF MEDICINAL PLANTS. MESSAGE 1

A new methodology has been developed for assessing antiradical activity of alcohol tinctures of medicinal plants. The dilatometric method was used to determine antiradical activity of alcohol tinctures of medicinal plants: ginseng, eleutherococcus, aralia, purple echinacea, anomalous peony, motherwort and hawthorn. Dilatometric measurements were carried out at 60 °C in the system: methacrylic acid, dimethylformamide, alcohol tinctures of medicinal plants in the ratio 10 : 9 : 1. As an initiator, 2,2'-azodiisobutyronitrile nitrile was used, the initiator concentration was 0.01 mol/L. Quantification of antiradical activity was carried out by measuring the induction periods of inhibited polymerization.

It has been established that alcohol tinctures of the studied medicinal plants exhibit expressed antiradical activity. Antiradical activity of tinctures of medicinal plants increases in the series: hawthorn, echinacea, motherwort, anomalous peony, ginseng, aralia, eleutherococcus.

Keywords: dilatometry, medicinal plants, antiradical activity, ginseng, eleutherococcus, aralia, purple echinacea, anomalous peony, motherwort, hawthorn.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halliwell, B. Free Radicals in Biology and Medicine / В. Halliwell, J. Gutteridge. – Oxford University Press, 2015. – 961 p.
2. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии / Н. П. Чеснокова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 5. – С. 122–130.
3. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 35–37.
4. Зарубина, И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма / И. В. Зарубина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапия. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 19–28.
5. Активированные кислородные метаболиты в монооксидазных реакциях / В. В. Ляхович [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 4 (118). – С. 7–12.
6. Скулачев, В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // Соросовский образов. журнал. – 2001. – Т. 7. – № 6. – С. 4–10.
7. Скулачев, В. П. Эволюция, митохондрии и кислород / В. П. Скулачев // Соросовский образов. журнал. – 1999. – № 9. – С. 1–7.
8. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 16-е изд. / М. Д. Машковский. – М.: Издательство «Новая волна», издатель Умеренков, 2017. – 1216 с.
9. Абрамова, Ж. И. Человек и противокислительные вещества / Ж. И. Абрамова, Г. И. Оксенгендлер. – Л.: Наука, 1985. – 280 с.
10. Шутова, А. Г. Антиокислительные свойства экстрактов пряноароматических растений семейства Губоцветных / А. Г. Шутова, Т. Г. Шутова, В. Е. Агабеков // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2003. – № 1. – С. 41–47.
11. Антирадикальная активность растительных экстрактов и их оздоровительно-профилактические комбинации с фосфолипидным комплексом / В. С. Баранова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58. – Вып. 6. – С. 712–726.
12. Хасанов, В. В. Методы исследования антиоксидантов / В. В. Хасанов, Г. Л. Рыжова, Е. В. Мальцева // Химия растительного сырья. – 2004. – № 3. – С. 63–75.
13. Эмануэль, Н. М. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений / Н. М. Эмануэль, Г. Е. Заиков, З. К. Майзус. – М.: Наука, 1973. – 279 с.
14. Антирадикальная активность и устойчивость к окислительным изменениям льняного масла, обогащенного антиоксидантами / Д. А. Гусева [и др.] // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54. – Вып. 6. – С. 671–678.
15. Срубиллин, Д. В. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях / Д. В. Срубиллин, Д. А. Еникеев, В. А. Мышкин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 166–170.
16. Воронина, М. С. Изучение химического состава и антиоксидантной активности свежих плодов и продуктов переработки черноплодной рябины / М. С. Воронина, Н. В. Макарова // Садоводство и виноградарство. – 2015. – № 2. – С. 42–46.
17. Стёпин, С. Г. Исследование витаминов-антиоксидантов дилатометрическим методом / С. Г. Стёпин, О. С. Стёпина, Р. А. Родионова // Вестник фармации. – 2003. – № 4. – С. 40–44.
18. Стёпин, С. Г. Оценка погрешностей дилатометрического метода исследования инициаторов и мономеров / С. Г. Стёпин, Е. Л. Стёпина, Ф. П. Коршиков // Ученые записки ВГУ. – 2003. – Т. 2. – С. 161–170.

Адрес для корреспонденции:
210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра органической химии,
тел. моб.: +375-29-2198643,
e-mail: stepins@tut.by,
Стёпин С. Г.

Поступила 05.11.2019 г.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УДК 615.454.1:615.218]:615.014.2

О. М. Хишова

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ МАЗИ С ДИФЕНГИДРАМИНОМ И ПРОКАИНОМ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В работе представлена технология получения противоаллергической мази с дифенгидрамином и прокаином. В качестве компонентов эмульсионной основы м/в предложено использовать макрогол 4000, макрогол 400, эмульсионные воски, глицерин, вазелиновое масло, твин 80, воду очищенную. Полученную основу оценивали по следующим показателям качества: описание, высвобождающая способность, микробиологическая чистота, условия хранения, срок годности. Предложенная основа обладает высокой эмульгирующей способностью, что позволило ввести действующие вещества дифенгидрамин и прокаин в виде водных растворов в состав мази.

*Оценку высвобождения действующих веществ из разработанной мази определяли способностью основы к их высвобождению. Для этого применили испытания *in vitro* – диффузия в агаровый гель и через полупроницаемую мембрану.*

Показана высокая способность разработанной мазевой эмульсионной основы к высвобождению дифенгидрамина и прокаина.

Ключевые слова: мазь, дифенгидрамин, прокаин, эмульсионная основа, диффузия в агаровый гель, диффузия через полупроницаемую мембрану.

ВВЕДЕНИЕ

Противоаллергические, противозудные лекарственные средства (ЛС) нашли широкое распространение в связи с достаточно часто встречающимися у населения проявлениями аллергических реакций различного происхождения (экзема, зудящие дерматозы), а также в связи с корью, краснухой, ветряной оспой, солнечными ожогами, укусами насекомых. На сегодняшний день мягкие лекарственные средства для местного применения противоаллергического действия имеют гормональную и негормональную природу. Гормональные мягкие лекарственные средства являются эффективными при длительном лечении аллергических проявлений, однако не лишены ряда недостатков, а именно: могут вызывать появление акне, атрофию кожи, гипопигментацию, гипертрихоз, эритему, обладают выраженным синдромом отмены, но самое главное, что их противозудная активность при симптоматической терапии невысока [1].

К представителям группы антигиста-

минных ЛС первого поколения относится дифенгидрамин. Важной особенностью дифенгидрамина является его седативный эффект, а также центральное холинолитическое действие и противовоспалительные свойства. Дифенгидрамин выпускается в виде порошка, таблеток, 1 % раствора в ампулах по 1 мл. Он входит в перечень основных ЛС [1, 2].

В состав экстемпоральных мазей дифенгидрамин вводят в концентрации 3 % и 5 % действующего вещества. На сегодняшний день в Республике Беларусь не выпускаются мягкие лекарственные средства для местного применения на его основе.

В состав мази с дифенгидрамином нами также рекомендуется введение прокаина для снятия болевых ощущений, которые могут возникать при аллергических кожных реакциях.

Для расширения номенклатуры отечественных ЛС, содержащих блокатор Н1-гистаминовых рецепторов и дополнительно содержащих местноанестезирующее вещество (блокатор натриевых каналов), нами предлагается противоаллерги-

ческая мазь отечественного производства негормональной природы.

Целью работы является разработка состава и технологии получения мягкого противоаллергического, противозудного ЛС отечественного производства, содержащего блокаторы H₁ рецепторов (дифенгидрамин) и Na⁺-каналов (прокаин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разрабатываемое мягкое лекарственное средство – мазь – содержит в своем составе блокатор гистаминовых рецепторов I поколения – дифенгидрамин (димедрол), и блокатор Na⁺-каналов – прокаин (новокаин). В качестве вспомогательных веществ мазевой основы использовали макроголы с молекулярной массой 4000 и 400, эмульсионные воски (эмульгатор), твин 80 (поверхностно активное вещество), глицерин, вазелиновое масло и воду очищенную. На основе перечисленных компонентов получили эмульсионную основу м/в.

Структурные характеристики компонентов разрабатываемого мягкого лекарственного средства:

– макрогол 400 – вязкая прозрачная жидкость без вкуса и запаха, рН – нейтральная, является продуктом полимеризации окиси этилена;

– макрогол 4000 – твердая крупнозернистая масса белого цвета без вкуса и запаха, рН – нейтральная, является продуктом полимеризации окиси этилена;

– эмульсионные воски – твердая крупнозернистая масса белого цвета, без вкуса и запаха, легко расплавляется при нагревании;

– твин 80 – вязкая прозрачная жидкость желтого цвета;

– вазелиновое масло – бесцветная маслянистая нефлуоресцирующая жидкость без запаха и вкуса;

– глицерин – вязкая прозрачная жидкость со сладким вкусом, без запаха;

– вода очищенная – бесцветная прозрачная жидкость без цвета и запаха;

– прокаин (новокаин, Procaini Hydrochloridum) – белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы, очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте;

– дифенгидрин (димедрол, Diphenhydramini Hydrochloridum) – белый или почти белый кристаллический порошок, очень легко растворим в воде, легко

растворим в 96 % спирте [3, 4].

Мазь получали следующим образом.

На стадии «Приготовление мази» выполняли следующие операции: приготовление основы мази, растворение дифенгидрамина и прокаина в воде очищенной и получение мази.

Для приготовления основы помещали макрогол-4000, макрогол-400 и эмульсионные воски в выпарительную чашу. Подогревали компоненты до 60 °С и тщательно перемешивали. Процесс вели до полного плавления макрогола-4000 и эмульсионных восков, сплав должен получиться однородным, прозрачным; не допускается наличие нерасплавленного макрогола-4000. К полученному сплаву добавляли вазелиновое масло, глицерин, твин-80 и перемешивали 10 мин.

Далее растворяли дифенгидрамин и прокаин в воде очищенной при комнатной температуре при постоянном перемешивании и поддержании температуры среды. Процесс проводили до полного растворения введенных компонентов. Степень растворения оценивали визуально. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным; не допускается наличие кристаллов дифенгидрамина и прокаина.

Для получения мази водный раствор дифенгидрамина и прокаина добавляли в расплавленную основу (температура 60 °С), тщательно перемешивали 15 мин. Далее проводили охлаждение мази до температуры 25 °С в течение 25 мин. После «загустевания» мази охлаждение и перемешивание прекращали. В последующем мазь остывает в стационарном состоянии – происходит так называемое «созревание» мази.

При разработке состава противоаллергической мази изучили влияние технологических факторов на высвобождение дифенгидрамина и прокаина. Оценку высвобождения действующих веществ (ДВ) из разработанной мази определяли способностью основы к их высвобождению. Для этого применили испытания *in vitro* – диффузию в агаровый гель и через полупроницаемую мембрану.

Диффузия может быть прямая или через полупроницаемую мембрану. При прямой диффузии средой, куда происходит высвобождение ДВ, является агаровый или желатиновый гель. При диффузии че-

рез полупроницаемую мембрану применяют пленки природного происхождения (животные или растительные) или синтетические, которые имитируют кожу (нелакированный целлофан).

Изучение высвобождения ДВ из мази прямой диффузией проводили в агаровый гель. После набухания агар нагревали до кипения, доводили до необходимой массы. Агаровый гель разливали в чашки Петри с горизонтальной поверхностью дна ($d = 98-100$ мм, $h = 20$ мм), которые необходимо выставить на ровной поверхности. Агар разливали в чашки двумя порциями по 10 и 15 мм. После застывания агара (первой порции) на его поверхность в каждую чашку поместили металлические цилиндры (наружный диаметр 4 мм и высотой до 10 мм) и заливали второй слой агара. После застывания агара цилиндры осторожно извлекали и в образовавшиеся углубления помещали образцы мазей, окрашенных индикатором.

Мазь в лунки переносили с помощью стеклянной палочки, обеспечивая хороший контакт с агаром. Чашки помещали в термостат с температурой 37°C на 3 часа. Определение диаметра окрашенных зон проводили каждые 30 минут.

Перед испытанием высвобождения ДВ из мази методом диффузии через полупроницаемую мембрану химический стакан с диализной средой (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – 50 мл) помещали в термобаню с температурой 37°C на 15 минут. Поддерживали температуру на уровне $37 \pm 2^\circ\text{C}$, которую контролировали с помощью контактного термометра.

2,000 мази с помощью шпателя наносили равномерным слоем на целлофановую пленку в виде круга, площадь которого соответствует внутренней площади диализной трубки, и затем неподвижно укрепляли на конце трубки. Слой мази оказывается внутри трубки. Диализную трубку с чистой стороны целлофановой пленки помещали в химический стакан, погружали в диализную среду на глубину 2–3 мм. Отбор проб диализата по 5 мл проводили через 40, 60, 80, 100, 120 мин из одного и того же места после тщательного перемешивания диализной среды с восполнением такого же ее объема [5].

Для определения содержания действующих веществ в диализате 5 мл диализата

помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и диализной средой доводили до метки, перемешивали. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны:

– дифенгидрамин в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: $\lambda = 258$ нм; $\varepsilon = 13,3$.

– прокаин в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты: $\lambda = 280$ нм; $\varepsilon = 53$.

Количество высвободившегося вещества (X) в % вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A * P * V}{E * m * a} * 100\%$$

где P – разведение (5 мл),
V – общий объем диализата в мл (50 мл);
a – объем диализата, взятый для анализа в мл (5 мл);
m – масса ЛС в навески мази в г;
A – оптическая плотность;
E – удельный показатель поглощения.

Микробиологическую чистоту эмульсионной основы определяли в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Противоаллергическую мазь получили на эмульсионной основе м/в, состоящей из макроголов, эмульсионных восков, твина 80, вазелинового масла, глицерина и воды очищенной.

Варьируя различные сочетания вспомогательных веществ в составе мази, можно регулировать силу и продолжительность ее терапевтического действия, регулировать биодоступность ДВ, влиять на их накопление в тканях и на процесс высвобождения [3].

В ходе изучения высвобождения ДВ из полученной мази нами разработана одна из перспективных мазевых основ, содержащая в своем составе макроголы.

Ценными свойствами данной основы являются:

- высокая эмульгирующая способность;
- микробиологическая стабильность и длительный срок годности готовой продукции;
- отсутствие раздражающего и sensibilizing действия на кожу.

Основа данного состава не препятствует тепло- и газообмену кожи, придает коже эластичность и приятный внешний вид [4].

Полученную основу оценивали по следующим показателям качества: описание, высвобождающая способность, микробиологическая чистота, условия хранения, срок годности.

Показатели качества эмульсионной основы м/в представлены в таблице 1.

Диаметр окрашенных зон разработанной мази при высвобождении ДВ в агаровый гель представлен в таблице 2. По мере прямой диффузии ДВ из мази окрашенная зона геля увеличивается. По линейным размерам этой зоны оценивали степень диффузии ДВ из мази.

В таблицах 3, 4 представлены результаты скорости и степени диффузии дифенгидрамина и прокаина через полупроницаемую мембрану.

Таблица 1. – Показатели качества основы для мази

№ п/п	Наименование показателя	Требования НПА	Результат
1.	Описание	Аморфная масса белого цвета, без запаха	Соответствует
2.	Высвобождающая способность	Диффузия в агар. Через полупроницаемую мембрану	Соответствует
3.	Микробиологическая чистота: – общее количество аэробов в 1 г; – общее количество грибов в 1 г; – присутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г; – присутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г	<i>ГФ РБ II, 5.1.4</i> – не более 10 ² КОЕ/1 г – не более 10 ¹ КОЕ/1 г – отсутствие в 1 г – отсутствие в 1 г	<i>ГФ РБ II, 2.6.12, 2.6.123</i> Соответствует Соответствует Соответствует Соответствует
4.	Условия хранения	В сухом, прохладном, защищенном от света месте	Соответствует
5.	Срок годности	2 года	Соответствует

Таблица 2. – Зависимость диаметра окрашенной зоны от времени термостатирования

Наименование показателя	Время, ч			
	0,5	1	2	3
Диаметр окрашенной зоны, см	1,0	1,7	2,0	2,4

Таблица 3. – Скорость и степень диффузии дифенгидрамина через полупроницаемую мембрану

Наименование показателя	Время диффузии в минутах				
	40	60	80	100	120
Концентрация, С, %	31,77 ± 0,01	35,71 ± 0,02	39,66 ± 0,02	47,18 ± 0,01	47,93 ± 0,01

Таблица 4. – Скорость и степень диффузии прокаина через полупроницаемую мембрану

Наименование показателя	Время диффузии в минутах				
	40	60	80	100	120
Концентрация, С, %	9,24 ± 0,02	10,94 ± 0,03	11,18 ± 0,01	13,87 ± 0,02	14,00 ± 0,02

На основании полученных данных строили графики зависимости количества высвободившегося действующего вещества (дифенгидрамина и прокаина) из мази за определенные промежутки времени.

Проведено изучение высвобождения

ДВ из мази методами прямой диффузии и диффузии через полупроницаемую мембрану.

Показана высокая способность разработанной мазевой эмульсионной основы м/в к высвобождению дифенгидрамина и прокаина (рисунки 1, 2).

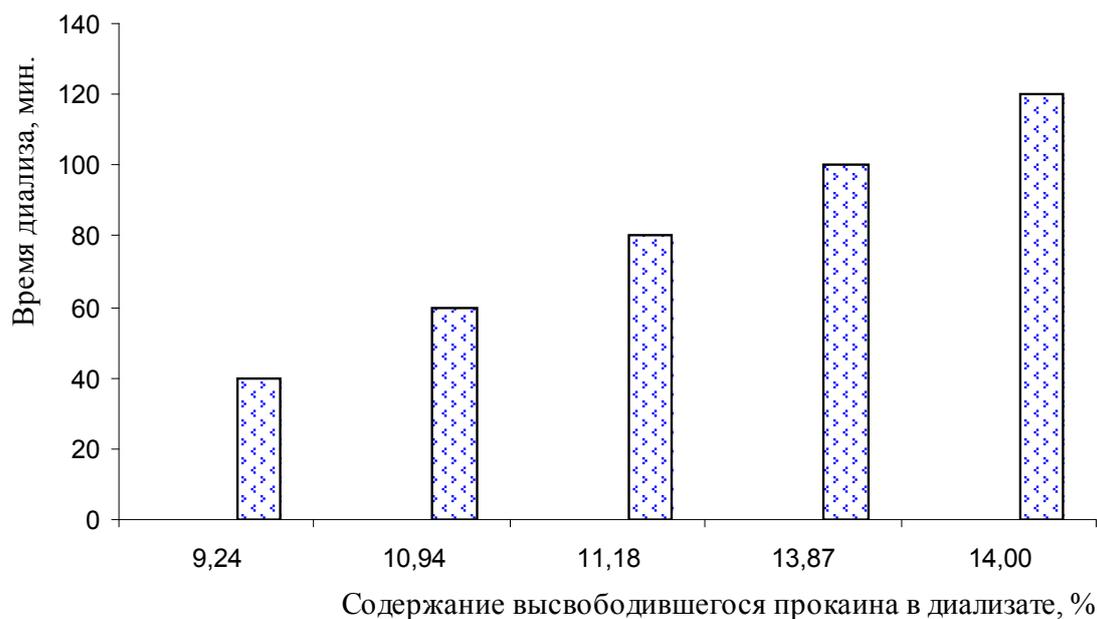


Рисунок 1. – Диффузия прокаина через полупроницаемую мембрану

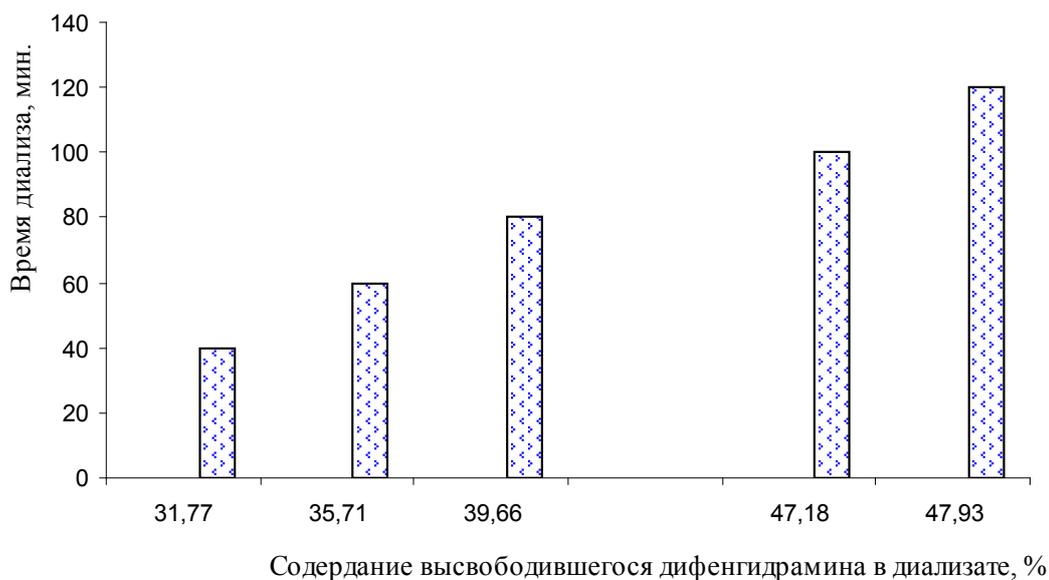


Рисунок 2. – Диффузия дифенгидрамина через полупроницаемую мембрану

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований разработан состав эмульсионной основы м/в для противоаллергической мази с дифенгидраминам и прокаинам. В качестве компонентов мазевой основы предложено использовать макроголы 4000 и 400, эмульсионные воски, глицерин, твин 80, вазелиновое масло и воду очищенную. Предложенная основа обладает высокой эмульгирующей способностью, что позволило ввести действующие вещества

дифенгидрамин и прокаин в виде водных растворов в состав мази.

Разработана технология получения противоаллергической мази с дифенгидраминам и прокаинам.

Проведено изучение высвобождения дифенгидрамина и прокаина из мази методами прямой диффузии в агаровый гель и через полупроницаемую мембрану. Показана высокая способность разработанной мазевой эмульсионной основы м/в к высвобождению дифенгидрамина и прокаина.

SUMMARY

O. M. Khishova

FORMULATION OF ANTIALLERGIC OINTMENT WITH DIPHENHYDRAMINE AND PROCAINE

The article presents formulation for producing antiallergic ointment with diphenhydramine and procaine. It is proposed to use macrogol 4000, macrogol 400, emulsion waxes, glycerin, vaseline oil, tween 80 and purified water as components of o/w emulsion base. The obtained base was evaluated by the following quality indicators: description, releasing ability, microbiological purity, storage conditions, shelf life. The proposed base has high emulsifying ability which allowed to introduce active substances diphenhydramine and procaine in the form of water solutions in the composition of the ointment.

Assessment of the active substances release from the ointment developed was determined by the ability of the base to release them. For this, in vitro tests were applied - diffusion into agar gel and through the semipermeable membrane.

High ability of the developed ointment emulsion base to release procaine diphenhydramine is shown.

Keywords: ointment, diphenhydramine, procaine, emulsion base, agar gel diffusion, diffusion through the semipermeable membrane.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М: Новая волна, 2012. – 1216 с.

2. Перечень основных лекарственных средств: постановление Министерства

здравоохранения Республики Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65: в ред. пост. Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 24 июня 2019 г., № 64 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – Минск, 2019. – № 8/34321.

3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ. РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368 с.

4. Хишова, О. М. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О. М. Хишова, Т. В. Бычковская, А. А. Яремчук // Вестник фармации. – 2009. – № 4 (46). – С. 97–105.

5. Бычковская, Т. В. Изучение высвобождения димедрола из мазей на основе из макроголов / Т. В. Бычковская, О. М. Хишова // Вестник фармации. – 2011. – № 4 (54). – С. 59–64.

6. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64-81-36,
Хишова О.М.

Поступила 24.01.2020 г.

Г. В. Адаменко

ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИЙ И МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА СПИРТОСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Для трансфера технологии от разработки до производства пяти антисептических лекарственных средств (ЛС) на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргексидина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») проведено масштабирование технологического процесса из лабораторных в опытно-промышленные условия. В рамках масштабирования изучали: возможность использования оборудования в лабораторных и промышленных условиях; изменение технологического процесса, выявление его критических точек. Масштабирование процесса позволило определить оптимальные параметры технологического процесса промышленного производства антисептических лекарственных средств: продолжительность смешивания, фильтрация спирта этилового, использование промышленного оборудования, автоматическая подача сырья и дозирование готовых продуктов, использование полимерных контейнеров. В результате разработана технологическая схема производства спиртосодержащих антисептических ЛС в промышленных условиях. Сравнение опытно-промышленных и лабораторных серий показало, что полученные ЛС соответствуют установленным критериям качества.

Ключевые слова: *антисептическое лекарственное средство, масштабирование, трансфер технологии.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологии является важным этапом жизненного цикла лекарственного средства (ЛС). Цель трансфера технологии – воспроизведение ЛС и технологического процесса в промышленных условиях, определённых при фармацевтической разработке ЛС в условиях лаборатории [1, 2].

Трансфер технологий ЛС должен учитывать установленные и обоснованные требования к их безопасности, эффективности и качеству. Выполнение данных требований обеспечивается функционирующей на предприятии системой менеджмента качества. Операции технологического процесса должны осуществляться по чётко установленным процедурам и соответствовать требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice (GMP)), что позволяет постоянно производить и реализовывать продукцию с соответствующими показателями [1, 3–5].

Важным элементом трансфера технологии производства ЛС является масштабирование, которое представляет собой

увеличение объема серии от лабораторной до промышленной [6, 7].

В случае трансфера технологии антисептических лекарственных средств для наружного применения нужно учитывать в первую очередь особенности лекарственной формы. Антисептики для наружного применения чаще всего представлены жидкими лекарственными средствами. В качестве растворителя в производстве кожных антисептиков наиболее часто используются спирты, в частности спирт этиловый. Производство в промышленных условиях спиртовых растворов характеризуется схожестью технологических стадий: растворение, упаковка, маркировка. Однако каждая из этих стадий в технологии спиртовых растворов имеет свои особенности при переносе технологии от лабораторного к промышленному производству [8–10].

Цель настоящего исследования – провести масштабирование технологического процесса производства антисептических ЛС на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргекси-

дина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») при переносе технологического процесса из лабораторных условий в условия промышленного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследований – ЛС на основе спирта этилового марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргексидина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») для профилактической антисептики, полученные в лабораторных и промышленных условиях. Предмет исследования – технологическая схема производства антисептических ЛС, критические технологические параметры при масштабировании технологического процесса. Для получения лабораторных серий ЛС на основе спирта этилового марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зелёным, йодом кристаллическим, хлоргексидина биглюконатом использовали оборудование, которое отличалось по производительности, обеспечивало получение ЛС в лабораторных условиях, позволяло спланировать и подобрать оборудование для промышленного производства. Далее в соответствии с требованиями GMP были получены опытно-промышленные серии ЛС.

В работе использовали следующее оборудование: весы электронные Scout Pro SPX 123, магнитную мешалку MM-01, спектрофотометр Specord 250, спектрофотометр Solar PV 1251 C, бюретки для титрования, прибор комбинированный «ТКА-ПКМ» (модель 60) термоанемометр+ измеритель температуры и относительной влажности воздуха, рециркулятор РВБУ «Витязь».

В работе использовали фармацевтические субстанции, соответствующие требованиям нормативных документов (НД): спирт этиловый соответствовал требованиям СТБ 1334–2003, краситель бриллиантовый зелёный – НД РБ 0384С–2008, йод кристаллический – НД РБ 0492С–2006, хлоргексидина биглюконат – НД РБ 8293-2016.

Трансфер технологии из лаборатории на опытно-промышленный участок цеха производства ЛС предполагал передачу технологии и информации в ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». ЛС были наработаны по 3 серии растворов в разных количествах (3 л – лабораторная серия, 100 л – опытно-промышленная серия). Из каждой серии были отобраны образцы по 1 л для исследования. Описание, плотность, подлинность, объём содержимого определяли согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь [11], содержание спирта этилового – пикнометрическим, хлоргексидина биглюконата – спектрофотометрическим методом [11], бриллиантового зеленого и йода кристаллического – титриметрическим методом [12].

В процессе масштабирования проводили контроль образцов ЛС по показателям качества в соответствии с ФСП (проектом ФСП). Результаты обрабатывали статистически. Распределение исследуемых признаков оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения использовали как параметрические (критерий Стьюдента), так и непараметрические (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) методы. Статистическая мощность рассчитывалась при помощи симуляционного исследования. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В лабораторных условиях в соответствии с разработанными технологическими схемами производства антисептических ЛС [13–15] получены лабораторные образцы (3 серии по 3 л) пяти лекарственных спиртосодержащих антисептических средств: «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО» и «Витасепт-СКО-А».

Масштабирование производственного процесса потребовало соответствующего аппаратного оснащения. Используемая для лабораторного изготовления антисептических лекарственных средств магнитная мешалка не позволяла осуществлять перемешивание большого объёма компонентов (опытно-промышленная – 100 л; промышленная серия – 1000 л). Поэтому для промышленных условий нами рекомендован смеситель, позволяющий осуществить растворение и перемешивание

антисептических ЛС. Насосы и дозаторы для промышленного производства подобраны также необходимой производительности (таблица 1).

Определено время перемешивания компонентов в смесителе с помощью перемешивающего устройства. Добавлена стадия фильтрации спирта этилового. Порядок введения ингредиентов в раствор изменился. Изменение технологического процесса в связи с увеличением объёмов серий и аппаратурной схемы приведено в таблице 2.

На каждой стадии технологического процесса изготовления антисептических ЛС определены критические технологические точки в лабораторных условиях. На стадии вспомогательных работ – это микроклимат лаборатории (влажность; температура, чистота, и скорость движения воздуха); качество обработки стеклянных контейнеров; качество воды очищенной; объемная доля спирта этилового марки «Люкс»; качество фармацевтических субстанций бриллиантового зеленого, йода кристаллического, хлоргексидина биглю-

коната (дезина). На стадии технологического процесса: объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %; температура смесителя, точность дозирования активных фармацевтических ингредиентов, отсутствие видимых механических включений. Стадия стандартизации – методика выполнения химического контроля (качественного и количественного) и методика выполнения микробиологического контроля. Контрольные точки технологического процесса получения антисептических ЛС, установленные в лабораторных условиях, приведены в таблице 3.

Изменение технологического процесса и аппаратурной схемы производства антисептических ЛС повлекло за собой изменение контрольных точек промышленного производства антисептических ЛС. Так, на этапе вспомогательных работ дополнительно осуществляется контроль качества приготовления дезинфицирующих и моющих растворов. Вспомогательные и производственные помещения относятся к С и D классам чистоты (таблица 4).

Таблица 1. – Сравнительная характеристика оборудования, используемого в лабораторных и опытно-промышленных (промышленных) условиях при получении спиртосодержащих антисептических ЛС

Стадия технологического процесса	Лабораторная серия	Опытно-промышленная (промышленная) серия
Взвешивание, отмеривание и загрузка компонентов	Загрузочная ёмкость – стеклянная колба (реактор). Используемое оборудование: – мерные цилиндры вместимостью от 25 мл до 1 л, – весы электронные Scout Pro SPX 123, – аквадистиллятор ДЭ-25.	Загрузочная ёмкость – бункер (смеситель) СМ-1,6, V – 2,5 м ³ , Р раб. – 0,3 МПа. Используемое оборудование: – мерник технический спирта этилового К7-ВМА (класс 1), закачивание и выкачивание насосом, – насос ОНЦ/ХМ/3,5/20С0.75/3000 ВЗР для перекачивания спирта этилового, – мембранный фильтр, ЭПМ.К-045/020-Д-750М, давление жидкости от 0,04 до 0,3 МПа (0,4–3,0 кгс/см ²), – сборник воды очищенной V – 0,6 м ³ , – счётчик воды очищенной «Струмень» СВ-25, – аквадистиллятор ДЭ-25, – весы лабораторные ВЛР-1.
Смешивание компонентов	Магнитная мешалка ММ-01.	Смеситель СМ-1,6, V – 2,5 м ³ , Р раб. – 0,3 МПа.
Дозирование	Мерные цилиндры вместимостью 1 л.	Насос ОНЦ/ХМ/3,5/20С0.75/3000 ВЗР для перекачивания готового средства в дозатор. Дозатор легкотекучих жидкостей ТБ016-01.
Упаковка	Стеклянные контейнеры вместимостью 1 л, для средства «Витасепт-СКИ» контейнер из цветного стекла, для остальных средств – из бесцветного стекла.	Полимерные контейнеры (материал HDPE) в комплекте с крышкой, вместимостью 1 л.

Таблица 2. – Изменение технологического процесса при переходе от лабораторных серий к опытно-промышленным (промышленным) сериям при получении спиртосодержащих антисептических ЛС

Стадия технологического процесса	Лабораторная серия	Опытно-промышленная (промышленная) серия
Взвешивание, отмеривание и загрузка компонентов	Объём серии – 3 л.	Объём серии – 100 (1000) л Частичная автоматизация производства (автоматическая подача воды очищенной, спирта этилового). Подача жидкости – перекачивание из технологической ёмкости.
Фильтрация спирта этилового	Нет.	Через мембранный фильтр, ЭПМ.К-045/020-Д-750М, давление жидкости от 0,04 до 0,3 МПа (0,4–3,0 кгс/см ²).
Порядок смешивания компонентов	В начале в колбу вносится фармацевтическая субстанция, затем добавляют спирт этиловый.	Автоматическая подача воды очищенной и спирта этилового одновременно, затем добавляют фармацевтические субстанции в смеситель.
Время смешивания компонентов	«Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А» – 0,5 мин; «Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А» – 1 мин; «Витасепт-СКИ» – 1,5 мин.	«Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А» – 10 минут; «Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А» – 30 минут; «Витасепт-СКИ» – 45 минут.
Дозирование	Мерные цилиндры вместимостью 1 л.	Автоматизация производства. Дозатор легкотекучих жидкостей ТБ016-01. Время дозирования одной упаковки раствора составляет 1 мин.
Упаковка	Осуществляется резиновыми пробками с полиэтиленовыми прокладками.	Укупорка герметичными полимерными крышками. Аппаратчик укупоривает каждый контейнер.

В технологическом процессе контролируется точность и правильность работы технологического оборудования. При отмеривании спирта этилового, которое осуществляется мерником 1-го класса, контролируют количество спирта на одну загрузку. Из мерника спирт этиловый насосом через мембранный фильтр перекачивается в смеситель для приготовления раствора антисептика, при этом осуществляется контроль работы насоса и мембранного фильтра. Вода очищенная из сборника подаётся через счётчик воды в смеситель для приготовления раствора антисептика, осуществляется контроль работы счётчика. По окончании перемешивания отбирается проба полученного антисептического средства для проведения анализа на соответствие требованиям фармакопейной статьи производителя (ФСП) или проекта ФСП.

Продукция после перемешивания в

смесителе маркируется идентификационной этикеткой. При положительном результате каждая серия полученного антисептического ЛС из смесителя при помощи насоса поступает в дозатор для фасовки в контейнеры. Наполненные антисептическим ЛС контейнеры устанавливаются на стол, где аппаратчик укупоривает каждый контейнер. Контролируется правильность работы дозирующего устройства и герметичность упаковки контейнеров. Мастер и контролирующее лицо с периодичностью 2 раза в смену проверяют качество упаковки. Далее контейнеры упаковываются в транспортную тару: в термоусадочную плёнку в термоусадочном упаковочном аппарате или ящик из гофрированного картона. Ящик из гофрированного картона обклеивается липкой лентой. На каждую единицу групповой тары наклеивается этикетка с указанием количества единиц потребительской тары в упаковке.

Таблица 3. – Контрольные точки технологического процесса получения антисептических ЛС, установленные в лабораторных условиях

Контроль-ная точка	Объект контроля и контролируемый показатель	Метод контроля	НД для проверки
ВР – Вспомогательные работы			
1.1	Производственные и вспомогательные помещения – микроклимат: температура, относительная влажность воздуха, скорость движения воздуха Очистка воздуха	Прибор комбинированный «ТКА-ПКМ» (модель 60) термоанемометр + измеритель температуры и относительной влажности воздуха Рециркулятор РВБУ «Витязь»	СанПиН 85 [16]
1.2	Подготовка персонала к работе		СанПиН 85 [16], Постановление МЗ РБ № 154 [17]
1.3	Качество бриллиантового зелёного, йода кристаллического, хлоргексидина биглюконата	Химический (качественный)	Бриллиантовый зелёный – НД РБ 0384С – 2008, йод кристаллический – НД РБ 0492С – 2006, хлоргексидина биглюконат – НД РБ 8293-2016
1.4	Качество воды очищенной	Химический (качественный и количественный)	ГФ РБ, стр.309 [11]
1.5	Объемная доля спирта этилового марки «Люкс»	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.6	Стеклянные контейнеры – качество обработки	Визуальный	ГФ РБ, ст. 3.2.1 [11]
ТП – Технология получения			
1.1	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.2	Точность отмеривания	Физический	Лабораторный регламент
1.3	Прозрачность	Визуальный	ГФ РБ, ст. 2.2.1 [11]
Стандартизация			
1.1	Описание	Органолептический	ГФ РБ, ст. 2.2.1, 2.2.2, 2.3.4 [11]
1.2	Микробиологическая чистота	Микробиологический	ГФ РБ, ст. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [11]
1.3	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.9.10 [11]
1.4	Количественное содержание йода кристаллического («Витасепт-СКИ»), бриллиантового зелёного («Витасепт-СКЗ»), хлоргексидина биглюконата («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»)	Титриметрический Титриметрический Спектрофотометрический	Йод кристаллический - ГФ РФ, ФС.2.2.0007.15 [12], бриллиантовый зелёный – ГФ РФ, ФС.2.1.0008.15 [12], хлоргексидина биглюконат – ГФ РБ, ст. 2.2.25 [11]
1.5	Объём содержимого	Физический	ГФ РБ, ст. 2.9.28 [11]
УМО Упаковка, маркировка			
1.1	Упаковка	Визуальный	ГФ РБ, 3.2.1 [11]
1.2	Маркировка	Визуальный	Постановление МЗ РБ № 81 [18]

Таблица 4. – Контрольные точки технологического процесса производства антисептических ЛС, установленные в промышленных условиях

Контрольная точка	Объект контроля и контролируемый показатель	Метод контроля	НД для проверки
ВР – Вспомогательные работы			
1.1	Качество приготовления дезинфицирующих и моющих растворов	Химический (качественный и количественный)	СанПиН № 85 [16]
1.2	Подготовка персонала к работе		ТКП 095-2017 (33050) [19], СанПиН № 85 [16]
1.3	Подготовка производственных и вспомогательных помещений и оборудования к работе	Помещения должны соответствовать требованиям GMP	ТКП 096-2017 (33050) [20]
1.4	Полимерные контейнеры – качество обработки (внешний вид)	Визуальный	ТКП 096-2017 (33050) [20]
1.5	Качество воды очищенной	Химический (качественный и количественный)	ГФ РБ, стр.309 [11]
1.6	Объемная доля спирта этилового марки «Люкс»	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.7	Качество бриллиантового зелёного, йода кристаллического, хлоргексидина биглюконата	Химический (качественный и количественный)	Бриллиантовый зелёный – НД РБ 0384С – 2008, йод кристаллический – НД РБ 0492С – 2006, хлоргексидина биглюконат – НД РБ 8293-2016
ТП – Технология производства			
1.1	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.2	Контроль работы технологического оборудования	Визуальный	ТКП 096-2017 (33050) [20]
Стандартизация			
1.1	Описание	Органолептический	ГФ РБ, ст. 2.2.1, 2.2.2, 2.3.4 [11]
1.2	Микробиологическая чистота	Микробиологический	ГФ РБ, ст. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [11]
1.3	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.9.10 [11]
1.4	Количественное содержание йода кристаллического («Витасепт-СКИ»), бриллиантового зелёного («Витасепт-СКЗ»), хлоргексидина биглюконата («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»)	Титриметрический Титриметрический Спектрофотометрический	Йод кристаллический – ГФ РФ, ФС.2.2.0007.15 [12], бриллиантовый зелёный – ГФ РФ, ФС.2.1.0008.15 [12], хлоргексидина биглюконат – ГФ РБ, ст. 2.2.25 [11]
1.5	Объём содержимого	Физический	ГФ РБ, ст. 2.9.28 [11]
УМО Упаковка, маркировка			
1.1	Упаковка	Визуальный	ТКП 030-2017 (33050) [21], ТР ТС 005/2011 [22], ГОСТ 33756-2016 [23]
1.2	Маркировка	Визуальный	ТКП 030-2017 (33050) [21], ТР ТС 005/2011 [22], ГОСТ 33756-2016 [23]

На основании проведённого исследования разработана технологическая схема промышленного производства антисептических ЛС с контрольными точками.

На рисунке 1 представлена технологическая схема производства спиртового антисептического ЛС с бриллиантовым зелёным.

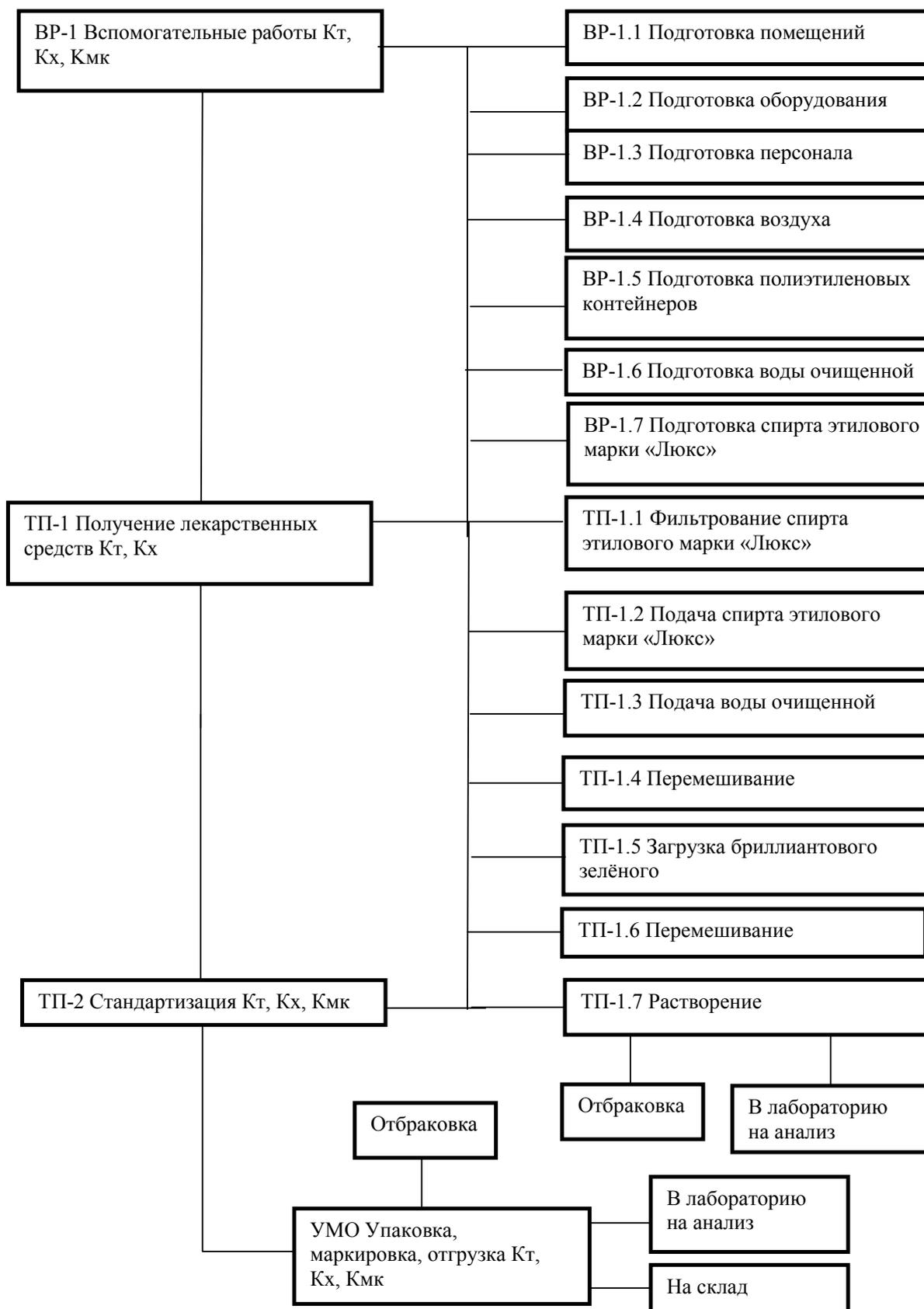


Рисунок 1. – Технологическая схема производства спиртосодержащих антисептических ЛС

В рамках масштабирования проведено категорирование технологических блоков по взрывоопасности, помещений по взрыво- и пожарной опасности, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон и определены риски промышленного производства (таблица 5). Помещение производства лекарственных средств отнесено к 3 категории взрывоопасности. Согласно нормам пожарной безопасности Республики Беларусь склад сырья отнесен к помещению категории Д по взрывопожарной и пожарной опасности, помещения производства и тамбур отгрузки готового ЛС – к категории В1 [24]. Рекомендовано во избе-

жание попадания пламени и искр внутрь резервуара в конструкции предусмотреть совмещенный механический дыхательный клапан (СМДК) с пропускной способностью 25–50 м³/ч. СМДК регулирует давление паров в ёмкости в процессе перекачивания, а также при колебании температуры. Для непрерывного автоматического контроля взрывоопасных концентраций воздушных паров в воздухе открытых пространств и помещений рабочей зоны рекомендовано использование сигнализатора СТМ-10. Сигнализатор СТМ-10 информирует о превышении уже установленных пороговых значений.

Таблица 5. – Риски промышленного производства антисептических ЛС

Наименование мест особой опасности	Предельно допустимые значения параметров, отклонение от которых может привести к опасной ситуации	Характер опасности	Основные организационно-технические профилактические меры
1. Помещение производства антисептических лекарственных средств. 2. Помещение хранения готовой продукции. 3. Помещения хранения реактивов и фармацевтических субстанций.	Нижний предел взрываемости спирта этилового в % к объему воздуха – 3,6. Верхний предел взрываемости спирта этилового в % к объему воздуха – 17,7.	Создание взрывоопасной концентрации. Возможность воспламенения при наличии внешнего источника зажигания.	Производство антисептических ЛС в отдельном изолированном помещении. Герметичность оборудования и трубопроводов. Взрывобезопасное исполнение электропроводки, электрооборудования, вентиляционных установок. Защита от статического электричества. Постоянная работа вентиляционной системы. Установка кожуха на фланцевых соединениях и запорной арматуре трубопроводов, по которым транспортируется этиловый спирт и готовый продукт, их пломбирование. Наличие систем блокировок предельного уровня взрывоопасности. Проверка на работоспособность средств пожаротушения.
	ПДК в воздухе рабочей зоны паров: спирта этилового – 1000 мг/м ³ .	Неблагоприятное воздействие на организм человека вредных веществ 4 класса опасности.	Контроль за состоянием воздушной среды. Индивидуальные средства защиты. Постоянная работа вентиляционной системы. Аварийная вытяжная вентиляция, сблокированная с газоанализатором.

На этапе масштабирования нами были проведены сравнительные анализы лабораторных и опытно-промышленных серий (таблицы 6–10). Исследование показало, что по показателям качества (описание,

подлинность, количественное содержание, объём содержимого контейнера) разработанные антисептические лекарственные средства укладывались в заложенные нормативы.

Таблица 6. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКЗ»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторные серии			Опытно-промышленные серии		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный раствор зеленого цвета с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,880	0,881	0,881	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	72,0	72,2	72,0	72,0	71,4	71,6
Количественное содержание, бриллиантовый зеленый***	От 0,08 до 0,12 г/дм ³	0,09	0,11	0,12	0,12	0,12	0,11
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – p = 0,1573, мощность = 100,00%, ** – p = 0,1642, мощность = 100,00%, *** – p = 0,4795, мощность = 100,00%.

Таблица 7. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКЗ-А»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный раствор зеленого цвета с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,879	0,881	0,882	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	72,0	72,3	71,8	71,6	71,5	72,6
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – p = 0,0593, мощность = 100,00%, ** – p = 0,7516, мощность = 94,29%.

Таблица 8. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКИ»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный раствор коричневого цвета с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,879	0,881	0,881	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	71,9	72,2	71,8	72,0	71,5	71,6
Количественное содержание, йод кристаллический***	От 4,8 до 5,2 г/дм ³	4,98	5,02	5,03	5,01	5,00	5,03
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – p = 0,1573, мощность = 100,00%, ** – p = 0,2457, мощность = 86,59%, *** – p = 0,8615, мощность = 95,89%.

Таблица 9. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКО»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный бесцветный раствор с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,879	0,881	0,881	0,881	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	72,0	72,3	71,8	72,0	71,8	71,6
Количественное содержание, йод кристаллический***	От 4,8 до 5,2 г/дм ³	4,99	4,99	5,00	5,01	4,99	4,99
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – p = 0,3017, мощность = 100,00%, ** – p = 0,2803, мощность = 88,01%, *** – p = 1,0000, мощность = 100,00%.

Таблица 10. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКО-А»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный бесцветный раствор с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,880	0,881	0,881	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	71,9	72,4	72,0	72,0	71,5	71,4
Количественное содержание, йод кристаллический***	От 0,9 до 1,1 г/дм ³	0,99	1,00	1,00	1,01	1,01	1,00
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – p = 0,1573, мощность = 100,00%, ** – p = 0,1268, мощность = 76,41%, *** – p = 0,1573, мощность = 100,00%.

По показателям качества опытно-промышленные серии статистически не отличались от лабораторных.

Таким образом, масштабирование технологии производства антисептических ЛС с малого объема (лабораторной серии) на опытно-промышленный объем (опытно-промышленная серия) обеспечил выпуск лекарственных средств с заданными характеристиками качества.

На ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» был передан полный пакет документов: лабораторные регламенты, спецификации на промежуточный и готовый продукты, проекты фармакопейных статей.

Производителю ЛС предоставлена информация о сырье, промежуточных и готовых продуктах; технологическом процессе; стабильности ЛС; данные, полу-

ченные в процессе масштабирования; информация об упаковке продукта; перечень рекомендованного оборудования для промышленного производства; рекомендации по квалификации и валидации основных процессов и этапов производства; о контроле качества ЛС; информация в отношении промышленной безопасности, охраны труда и окружающей среды и другие данные, которые необходимы для успешного переноса и воспроизведения ЛС в условиях промышленного производства. Значительная часть перечисленных сведений изложена в лабораторных регламентах и в проектах фармакопейных статей.

С учетом лабораторных регламентов и результатов масштабирования технологического процесса на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» разработаны опытно-промышленные регламенты и получе-

ны опытно-промышленные серии спирто-содержащих антисептических ЛС для профилактической антисептики кожи, использованные для проведения стандартизации.

Разработанные нами инновационные спиртосодержащие антисептические ЛС «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО», производимые ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», широко используются в клинической практике для профилактической антисептики.

ВЫВОДЫ

В процессе масштабирования производства пяти антисептических ЛС на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргексидина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») установлена возможность применения оборудования, выявлены параметры технологического процесса в лабораторных и промышленных условиях и риски производства спиртосодержащих антисептических ЛС в промышленных условиях. Изменение технологического процесса в связи с увеличением объёмов серий привело к изменению оборудования и аппаратурной схемы. Используемая для лабораторного изготовления антисептических ЛС магнитная мешалка заменена на смеситель, позволяющий осуществить перемешивание и растворение загруженных компонентов большого объёма (100–1000 л). Осуществлена частичная автоматизация производства (автоматическая подача воды очищенной, спирта этилового, дозирование средства в контейнер). Определено время перемешивания компонентов в смесителе: «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А» – 10 минут; «Витасепт-СКИ-А», «Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А» – 30 минут; «Витасепт-СКИ» – 45 минут. Добавлена стадия фильтрования спирта этилового. Рекомендован порядок введения ингредиентов в раствор. Стеклопластиковые контейнеры заменены на полимерные. Проведено категорирование технологических блоков по взрывоопасности, помещений по взрыво- и пожарной опасности, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон и определены риски промышленного производства.

Производителю ЛС предоставлены данные, которые необходимы для успешного переноса и воспроизведения ЛС в условиях промышленного производства. Трансфер технологии производства с малого объема лабораторной серии продукта на промышленный объем обеспечил выпуск спиртосодержащих антисептических лекарственных средств с заданными характеристиками качества.

SUMMARY

G. V. Adamenko

TRANSFER OF TECHNOLOGIES AND SCALING THE MANUFACTURING PROCESS OF ETHANOL-CONTAINING MEDICINES FOR PREVENTIVE ANTISEPTICS

The scaling of the technological process is developed from laboratory to experimental conditions for technology transfer from development to manufacture of five antiseptic medicines based on ethanol with brilliant green («Vitasept-SKZ», «Vitasept-SKZ-A»), chlorhexidine («Vitasept-SKO», «Vitasept-SKO-A») and crystalline iodine («Vitasept-SKI»). Within the scope of the scaling we studied: the possibility of using equipment in laboratory and experimental conditions; the change in the technological process and identification of its critical points. The process scaling made it possible to determine the optimal parameters of the technological process for the industrial manufacture of antiseptic medicines: mixing length, filtration of ethyl alcohol, the use of industrial equipment, automatic feeding of raw material and dosing of finished products, the use of polymer containers. As a result, the technological scheme was developed for the manufacture of ethanol-containing antiseptic medicines in industrial conditions. Comparison of experimental and laboratory series showed that the medicines obtained meet the established quality criteria.

Keywords: antiseptic medicines, scaling, transfer of technologies.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масштабирование процесса производства раствора для инъекций на основе мелоксикама / Л. Г. Алмакаева [и др.] // Вестник фармации. – 2017. – № 3 (77). – С. 34–38.

2. Береговых, В. В. Перенос технологии при создании производства лекарственного препарата / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 49–57.
3. Yogesh, S. W. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry review / S. W. Yogesh, P. M. Sonali // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2017. – № 6 (9). – P. 310–329.
4. John, R. M. Technology transfer in pharmaceutical industry / R. M. John // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – № 6 (3). – P. 235–240.
5. Gupta, P. Technology Transfer in Pharmaceutical Industry- A Review. / P. Gupta, A. Agrawal // Article, International Journal of Universal Pharmacy And Bio Sciences. – 2013. – № 2 (2). – P. 95-98.
6. Popat, V. M. Technology transfer in pharmaceutical industry - A Review / V. M. Popat, S. V. Sangle // International Journal of Advances in Pharmaceutics. – 2017. – № 6 (1). – P. 1–7.
7. Береговых, В. В. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии при производстве лекарственных средств / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – С. 117–122.
8. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А. С. Гаврилов [и др.]; под общ. ред. А. С. Гаврилова // М.: «ГЭОТАР–Медиа». – 2010. – 624 с.
9. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / И. И. Краснюк [и др.]; под общ. ред. И. И. Краснюка // М.: «ГЭОТАР–Медиа». – 2011. – 560 с.
10. Фармацевтическая технология / В. И. Погорелов [и др.]. – М.: Феникс, 2003. – 544 с.
11. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработ. на основе Европ. фармакопеи: в 2-х т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Т. 3. – Москва, 2015. – 1294 с.
13. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 10–16.
14. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКИ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 143–150.
15. Адаменко, Г. В. Технология получения и оценка качества комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКО» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2014. – № 3 (65). – С. 56–62.
16. Требования к условиям труда работающих и содержанию производственных объектов: Санитарные нормы и правила: утв. постановлением Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 08 июля 2016 г., № 85; введ. 01.08.2016 г. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2016. – 45 с.
17. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 1 октября 2012 г. № 154. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza>. – Дата доступа: 02.12.2019.
18. Об утверждении Инструкции по оформлению лекарственных средств, изготовленных и фасованных в аптеках, и готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций, фасованных в аптеках и на аптечных складах [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 4 октября 2006 г. № 81. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza>. – Дата доступа: 02.12.2019.
19. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки персонала: ТКП 095-2017 (33050). – Введ. 01.04.2018. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2018. – 32 с.
20. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования: ТКП 096-2017 (33050). – Введ. 01.04.2018 – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2018. – 44 с.

21. Надлежащая производственная практика: ТКП 030-2017 (33050). – Введ. 19.06.2017. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2017. – 216 с.

22. О безопасности упаковки: ТР ТС 005/2011: принят 16.08.2011: вступ. в силу 01.07.2012 / Евраз. экон. комис. – М.: Совет ЕЭК, 2011. – 55 с.

23. Упаковка потребительская полимерная. Общие технические условия. Межгосударственный стандарт: ГОСТ 33756-2016. – Введ. 01.05.2017. – М.: Стандартиформ, 2019. – 39 с.

24. Категорирование помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности: ТКП 474-2013 (02300). – Введ. 29.01.2013. – Минск: Министерство по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь, 2013. – 53 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: +8 0212 60 14 08,
Адаменко Г. В.

Поступила 15.01.2020 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 615:378.1

А. Л. Церковский, Е. А. Скорикова, О. И. Гапова, С. А. Петрович,
И. И. Возмитель, О. А. Касьян, А. В. Бледнов

ОБ ОПЕРАЦИОНАЛЬНОМ КОМПОНЕНТЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ СТУДЕНТА ВГМУ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Целью данного исследования является изучение темперамента, психологической защиты и копинг-механизмов как составляющих операционального компонента конкурентоспособности студентов медицинского университета. В исследовании приняли участие 327 студентов ВГМУ. Изучение темперамента через отдельные его свойства проводилось с помощью «Тест-опросника для диагностики свойств и типа темперамента Г. Айзенка» (EPQ, форма А). В исследовании механизмов психологической защиты использовался «Опросник Плутчик–Келлермана–Конте» (Life Style Index). Изучение базисных копинг-стратегий проводилось по методике «Индикатор копинг-стратегий» (Д. Амирхан). Методологическую основу в исследовании составил системный подход: изучение конкурентоопределяющих свойств личности с учетом биопсихосоциальной структуры организма студента как системы. В результате, темпераментные свойства (биологический уровень), способствующие успешному обучению, находят свое отражение в определенной иерархии механизмов защиты (подсознательный уровень психики) и соответствующем выборе стратегий копинг-поведения (социальный уровень). Результаты исследования могут быть использованы при создании программы формирования конкурентоспособности студента ВГМУ.

Ключевые слова: конкурентоспособность студента, темперамент, психологическая защита, копинг-поведение.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение конкурентоопределяющих свойств личности (КОСЛ) студентов медицинского университета является одним из этапов исследования конкурентоспособности (КС) студентов ВГМУ. Эти свойства, согласно модели С. А. Хазовой, являются отдельным операциональным компонентом КС [1].

Наиболее целесообразно, с нашей точки зрения, при изучении КОСЛ использовать системный подход, который позволяет исследовать совокупность качеств как взаимосвязанных и взаимообусловленных элементов [2]. При этом исследование КОСЛ должно учитывать биопсихосоциальную структуру организма человека как системы.

Все КОСЛ базируются на таких темпераментных свойствах, как экстраверсия, интроверсия и нейротизм. Темперамент необходимо рассматривать как совокупность индивидуально-биологических осо-

бенностей личности, характеризующих динамическую и эмоциональную сторону ее деятельности и поведения [3].

Наиболее специфическая особенность темперамента заключается в том, что различные свойства темперамента человека не случайно сочетаются друг с другом, а закономерно связаны между собой, образуя определенную организацию, влияющую на поведение и деятельность человека.

Особое место при рассмотрении психического уровня организации КОСЛ занимают защитные механизмы психики.

У любого человека в ситуации психологической опасности (с его точки зрения) «включается» определенный, свойственный только ему в данной ситуации, механизм психологической защиты (МПЗ). Главная цель МПЗ – сохранить привычное для человека представление о самом себе, привычный образ собственного «Я». Этот МПЗ, с одной стороны, способствует сохранению самоуважения и помогает чело-

веку справиться с проблемами. С другой стороны, он может привести к дезадаптации, так как искажает восприятие реальной действительности [4].

Важным аспектом изучения социального (поведенческо-деятельностного) уровня организма как системы является исследование базисных стратегий совладающего поведения (копинг-стратегий). Уровень КС студента во многом определяется выбором определенной стратегии совладающего поведения, так как одни из них являются высоко адаптивными («разрешение проблем»), а другие – мало адаптивными («избегание проблем»). В качестве своеобразных «маркеров» выступают сложные жизненные ситуации (стресс, конфликт, возрастной кризис, фрустрация) [5].

Цель исследования – изучить операциональный компонент конкурентоспособности студента ВГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 327 студентов ВГМУ (88 юношей и 239 девушек).

Изучение темперамента через отдельные его свойства проводили с помощью «Тест-опросника для диагностики свойств и типа темперамента Г. Айзенка» (EPQ, форма А) [5].

Необходимым условием для включения первичного материала в обработку являлось получение студентами не более трёх баллов по шкале «лжи».

К категории интровертов были отнесены те студенты, которые набрали по шкале «интроверсия-экстраверсия» не более 9 баллов. Экстравертами считались студенты, набравшие по этой шкале не менее 15 баллов. По шкале «нейротизм» студенты распределялись следующим образом: набравшие не более 7 баллов вошли в группу с «низким нейротизмом»; набравшие не менее 15 баллов – с «высоким нейротизмом».

Для изучения отдельных механизмов психологической защиты (МПЗ) использовали «Опросник Плутчик–Келлермана–Конте» (Life Style Index) [6]. С помощью 44 утверждений определяли уровень напряженности восьми основных психологических защит: вытеснение, регрессия, замещение, отрицание, проекция, компенсация, гиперкомпенсация и рационализация.

Исследование копинг-поведения (стиля совладающего поведения) проводили по методике «Индикатор копинг-стратегий» Д. Амирхана [5]. С помощью 33 утверждений определяли представленность и степень выраженности трех базовых копинг-стратегий: «разрешение проблем», «поиск социальной поддержки» и «избегание проблем».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования темпераментных свойств личности студентов с учетом их пола отражены в таблице 1.

Таблица 1. – Темпераментные свойства студентов

Пол	Свойства темперамента							
	Экстраверсия		Интроверсия		Низкий нейротизм		Высокий нейротизм	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Юноши	56	63,6	32	36,4	39	44,3	49	55,7
Девушки	151	63,2	88	36,8	56	23,4	183	76,6
Всего	207	63,3	120	36,7	95	29,1	232	70,9

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Прежде всего, необходимо выделить преобладание студентов-экстравертов над студентами-интровертами (63,3 % против 36,7 %), а также студентов с высоким нейротизмом над студентами с низким нейротизмом (70,9 % против 29,1 %).

Что касается гендерных различий, то у юношей и девушек отмечаются сходные закономерности: преобладание экстравер-

тов над интровертами (у юношей – 63,6 % против 36,4 %; у девушек – 63,2 % против 36,8 %); студентов с высоким нейротизмом над студентами с низким нейротизмом (у юношей – 55,7 % против 44,3 %; у девушек – 76,6 % против 23,4 % $p < 0,05$).

Результаты изучения отдельных механизмов психологической защиты студентов с учетом их пола отражены в таблице 2.

Таблица 2. – Напряжение механизмов психологической защиты (МПЗ) студентов ВГМУ (%)

Пол	Название МПЗ							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Юноши	48,3	56,3	39,3	40,3	55,0	53,0	37,0	58,0
Девушки	38,3	48,0	36,0	46,0	66,0	56,3	47,0	57,3
Всего	43,3	52,2	37,7	43,2	60,5	54,7	42,0	57,7

Примечание: 1 – вытеснение; 2 – регрессия; 3 – замещение; 4 – отрицание; 5 – проекция; 6 – компенсация; 7 – гиперкомпенсация; 8 – рационализация.

В зависимости от частоты использования все МПЗ можно представить в следующем виде: «проекция» (60,5 %), «рационализация» (57,7 %), «компенсация» (54,7 %), «регрессия» (52,2 %), «вытеснение» (43,3 %), «отрицание» (43,2 %), «гиперкомпенсация» (42,2 %) и «замещение» (37,7 %).

Анализ гендерных особенностей на-

пряжения МПЗ указывает на сравнительное доминирование у юношей «вытеснения», «регрессии», «замещения» и «рационализации». У девушек преобладают: «отрицание», «проекция», «компенсация» и «гиперкомпенсация».

Результаты исследования базовых копинг-стратегий студентов с учетом их пола отражены в таблице 3.

Таблица 3. – Показатели копинг-стратегий студентов ВГМУ

Пол	Копинг-стратегии					
	Разрешение проблем		Поиск социальной поддержки		Избегание проблем	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Юноши	33	37,5	20	22,7	35	39,8
Девушки	84	35,1	80	33,5	75	31,4
Всего	117	35,8	100	30,6	110	33,6

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Среди всех базовых копинг-стратегий студенты чаще всего использовали «разрешение проблем» (35,8 %) и реже всего – «поиск социальной поддержки» (30,6 %). Промежуточное положение занимает «избегание проблем» (33,6 %).

С учетом пола выявлено преобладание у юношей стратегии «разрешение проблем» (37,5 % против 35,1 % у девушек) и стратегии «избегание проблем» (39,8 % против 31,4 % у девушек). Что касается стратегии «поиск социальной поддержки», то она чаще используется девушками (33,5 % против 22,7 % у юношей).

При интерпретации результатов исследования КОСЛ мы учитывали ранее полученные данные при изучении стрессоустойчивости (СУ) студентов ВГМУ. В соответствии с концепцией В. И. Андреева, СУ рассматривается как важное системообразующее качество КС [7]. Поэтому в ряде случаев целесообразно интерпретировать полученные результаты исследования КОСЛ с учетом данных, характеризующих СУ.

Полученные нами сейчас результаты качественно не отличаются от данных темпераментных свойств студентов в контексте изучения СУ [8]. В нем мы выявили следующие взаимосвязи между стрессоустойчивостью (СУ) и свойствами темперамента: у студентов с низким нейротизмом преобладал высокий уровень СУ, а с высоким нейротизмом – низкий уровень СУ. Кроме этого, студентам-экстравертам был характерен средний уровень СУ.

Если учитывать тот факт, что СУ является системообразующим качеством КС студентов [7], можно ожидать от студентов исследуемой группы хорошей успеваемости. Данный вывод в большей степени относится к юношам.

При обсуждении результатов изучения отдельных механизмов психологической защиты студентов можно воспользоваться современными взглядами на происхождение и функционирование защитных механизмов психики [9, 10].

Такие МПЗ, как «рационализация», «проекция» и «компенсация», в ситуациях психологической угрозы наиболее часто

«включаются» у здоровых людей [9]. В нашем исследовании студенты подтверждают эту закономерность.

Защитные механизмы «регрессия», «вытеснение» и «отрицание» обеспечивают эффективную защиту студентов от непродуктивного эмоционально-мотивационного напряжения, вызванного процессом обучения. В нашем исследовании они имеют среднюю представленность.

Наиболее редко используются студентами защитные механизмы «гиперкомпенсации» и «замещения». Их можно рассматривать в качестве особенности системы психологической защиты студентов ВГМУ. Данная особенность относительно «гиперкомпенсации» наиболее выражена у юношей, а относительно «замещения» – у девушек.

Результаты исследования копинг-стратегий указывают, прежде всего, на преобладание стратегии «разрешение проблем». По данным литературы, эта стратегия совладания помогает студентам успешно справляться с учебным стрессом, сложными жизненными ситуациями [11]. Выбор ее наиболее характерен для юношей.

Промежуточное положение среди всех выборов занимает копинг-стратегия «избегание проблем». Данная стратегия относится к категории малоадаптивных стратегий, так как не приводит к решению проблем [11]. Эту стратегию чаще используют юноши. Учитывая тот факт, что юноши при этом чаще девушек выбирают конструктивную и высоко адаптивную стратегию «разрешение проблем», то можно предположить: их отказ от решения конкретной проблемы обусловлен их стремлением к решению тех проблем, которые можно решить «здесь и сейчас».

Реже всего используют студенты при своих выборах возможного поведения в трудных жизненных ситуациях стратегию «поиск социальной поддержки».

Если учесть, что данную стратегию выбирают люди с низкой степенью самооценки и высоким уровнем тревожности, то можно предположить, что студенты исследуемой группы в меньшей степени нуждаются в помощи со стороны своего окружения, они более самостоятельные и более уверенные в себе молодые люди. Данный выбор реже делают юноши.

ВЫВОДЫ

1. Темпераментные свойства студентов могут способствовать их успешному обучению. Данный вывод в большей степени относится к юношам.

2. Среди всех МПЗ, используемых студентами ВГМУ, наибольшее напряжение приходится на «рационализацию», «проекцию» и «компенсацию», которые чаще всего встречаются в здоровой популяции людей.

3. МПЗ «регрессия», «вытеснение» и «отрицание» активно защищают студентов от эмоциональных стрессов, которые сопровождают образовательный процесс в университете. Они имеют средние показатели напряжения.

4. Наименьшую представленность таких механизмов защиты, как «гиперкомпенсация» и «замещение» можно рассматривать в качестве особенности защитного поведения студентов-медиков. Данная особенность относительно «гиперкомпенсации» наиболее выражена у юношей, а относительно «замещения» – у девушек.

5. Преобладание у студентов ВГМУ в их копинг-системе стратегии «разрешение проблем» обеспечивает им успешное совладание с учебным стрессом, сложными жизненными ситуациями. Выбор ее наиболее характерен для юношей.

6. Промежуточное положение среди всех выборов студентов ВГМУ занимает малоадаптивная стратегия «избегание проблем». Эту стратегию чаще используют юноши. Учитывая тот факт, что юноши при этом чаще девушек выбирают конструктивную и высоко адаптивную стратегию «разрешение проблем», то можно предположить, что их отказ от решения конкретной проблемы обусловлен стремлением к решению тех проблем, которые можно решить «здесь и сейчас».

7. Реже всего студенты ВГМУ используют при своих выборах возможного поведения в трудных жизненных ситуациях стратегию «поиск социальной поддержки». Возможно, студенты исследуемой группы в меньшей степени нуждаются в помощи со стороны своего окружения, они более самостоятельные и более уверенные в себе молодые люди. Данный выбор реже делают юноши.

8. Результаты исследования могут быть использованы при создании программы формирования конкурентоспособности студента ВГМУ.

SUMMARY

A. L. Tserkovsky, E. A. Skorikova,
O. I. Gapova, S. A. Petrovich, I. I. Vozmitel,
O. A. Kasyan, A. V. Blednov

**ABOUT OPERATIONAL
COMPONENT OF THE STUDENT'S
COMPETITIVENESS AT VSMU**

The purpose of this study is to study the temperament, psychological protection and coping mechanisms as the components of the operational component of the students' competitiveness at the medical university. The study of the temperament through its individual properties was carried out using the "Test questionnaire for diagnosing the properties and the type of temperament of G. Aysenck" (EPQ, Form A). "The Plutchik's Life Style Index" was used in the study of the psychological defense mechanisms. The study of basic coping strategies was carried out according to the method "Indicator of coping strategies" (D. Amirkhan).

The methodological basis of the study made a systematic approach: studying the competitive-determining properties of the personality taking into account biopsychosocial structure of the students' bodies as a whole system. As a result, the temperamental properties (biological level) contributing to successful studies are reflected in a certain hierarchy of defense mechanisms (subconscious psyche level) and corresponding choice of coping – behavior strategies (social level).

The results of the study can be used to create a program for competitiveness formation of a student at VSMU.

Keywords: student competitiveness, temperament, psychological defense, coping behavior.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хазова, С. А. Конкурентоспособность специалистов как акмеологическая категория / С. А. Хазова // Вестник Адыгейского государственного университета. Сер.: Педагогика и психология. – 2009. – Вып. 3 (47). – С. 298–306.

2. Церковский, А. Л. Современные

взгляды на проблему конкурентоспособности / А. Л. Церковский // Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, № 1. – С. 114–127.

3. Церковский, А. Л. Психологические основы профессиональной деятельности врача. Курс лекций: Учеб. пособие / А. Л. Церковский, В. П. Дуброва. – Витебск: ВГМУ, 2007. – 217 с.

4. Фрейд, А. Психология «Я» и защитные механизмы / А. Фрейд. – М., 1993. – 31 с.

5. Ильин, Е. П. Психология индивидуальных различий / Е. П. Ильин. – СПб.: Питер, 2004. – 701 с.

6. Вассерман, Л. И. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля / Л. И. Вассерман, О. Ф. Ерышев, Е. Б. Клубова. – СПб.: Издательство: СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. – 50 с.

7. Андреев, В. И. Конкурентология: учебный курс для творческого развития конкурентоспособности / В. И. Андреев. – Казань: Центр инновационных технологий, 2004. – 468 с.

8. Церковский, А. Л. Особенности темпераментных свойств личности как факторов стрессоустойчивости студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский // Вестник фармации. – 2012. – № 1. – С. 89–93.

9. Михайлов, А. М. Особенности психологической защиты в норме и при соматических заболеваниях / А. М. Михайлов, В. С. Ротенберг // Вопросы психологии, 1990. – № 5. – С. 106–111.

10. Романова, Е. С. Механизмы психологической защиты: генезис, функционирование, диагностика / Е. С. Романова, Л. Р. Гребенников. – Мытищи: Издательство «Талант», 1996. – 144 с.

11. Церковский, А. Л. Копинг-поведение студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 118–127.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра психологии и педагогики
с курсом ФПК и ПК,
тел. +375 29 591 02 59,
Церковский А. Л.

Поступила 25.06.2019 г.

ХРОНИКА

УДК 615:614.2"2019"

В. Ф. Сосонкина

О РАБОТЕ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОБЩЕСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ «ФАРМАБЕЛ» В 2019 ГОДУ

РООФР «ФАРМАБЕЛ», г. Минск, Республика Беларусь

РООФР «ФАРМАБЕЛ» зарегистрировано по адресу: г. Минск, ул. Стебенева, 6 (аптечный склад РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»). Фактическое место нахождения руководящего органа (совета) – г. Минск, ул. Сторожевская, 3 (аптека № 88 РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»).

Имущество РООФР «ФАРМАБЕЛ» в виде денежных средств сформировано за счет членских взносов в сумме 10,2 тыс. руб., для хранения и использования которых открыт расчетный счет в банковском учреждении – Дирекция ОАО «Белинвестбанк» по Минску и Минской области.

Численность РООФР «ФАРМАБЕЛ» по состоянию на 1 января 2020 года составляет 2087 человек, в сравнении с 2018 годом количество членов уменьшилось на 467 человек в связи с введением обязательной уплаты членских взносов.

В 2019 году работа РООФР «ФАРМАБЕЛ» и его территориальных отделений осуществлялась в соответствии с планом. План был размещен на сайте pharma.by в разделе РООФР «ФАРМАБЕЛ».

За отчетный период состоялось два заседания совета РООФР «ФАРМАБЕЛ».

На основании заключенного с Министерством здравоохранения соглашения о сотрудничестве члены общественного объединения участвовали в заседаниях республиканской формулярной комиссии, в разработке новых нормативных правовых документов, в работе аттестационных, квалификационных комиссий предприятий «Фармация» и республиканских подкомиссий на предмет присвоения квалификационных категорий фармацевтам и провизорам.

РООФР «ФАРМАБЕЛ» проведены мероприятия, посвященные Дню Победы. В коллективах чествовали аптечных работников – участников Великой Отечественной войны. Члены Минского городского отделения участвовали в

международной научно-практической конференции «Освобождение Беларуси. Память сквозь годы», которая проходила в Белорусском государственном музее истории Великой Отечественной войны. На одной из секций конференции В. Ф. Сосонкина выступила с докладом «Боевая деятельность фармацевтов-фронтовиков, подпольщиков, партизан в годы Великой Отечественной войны». Коллеги Гродненского областного отделения РООФР «ФАРМАБЕЛ» приняли участие в городском конкурсе эссе «Письмо солдату», а также навели порядок на городском кладбище в Гродно и деревне Загораны, где захоронены участники Великой Отечественной войны.

На протяжении года во всех регионах чествовали специалистов и ветеранов аптечной службы по случаю юбилея со дня рождения, открытия аптек. В октябре 2019 года состоялось торжественное мероприятие в честь 60-летия создания фармацевтического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а в декабре – 80-летия образования Брестского РУП «Фармация».

РООФР «ФАРМАБЕЛ» уделяло большое внимание работе с молодежью. На всех предприятиях «Фармация» проведены корпоративные праздники: «День молодого специалиста», «Посвящение в профессию», Витебским и Могилевским областными отделениями – «Молодежный форум-2019», Гродненским – 4-ый молодежный фестиваль «Фармация без границ» и др. Могилевское областное отделение организовало ознакомительную экскурсию по структурным подразделениям предприятия для учащихся фармацевтического отделения Могилевского медицинского колледжа.

Продолжена большая организационная и методическая работа по повышению

квалификации фармацевтических работников, совершенствованию ее форм и методов. Витебское областное отделение организовало ежемесячное заседание клуба фармацевтического совершенствования «Аптека XXI века».

В РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» в начале 2019 года в обучающий процесс запущен сайт pharmacademy.by, пользователями которого являются только авторизованные работники предприятия. Сайт pharmacademy.by состоит из шести разделов: дистанционного обучения, очного обучения, фармацевтической библиотеки, нормативных правовых актов, корпоративных документов и новостей. Координирует работу сайта заместитель председателя Минского городского правления РООФР «ФАРМАБЕЛ» В. К. Ивашко.

Всего в регионах в 2019 году проведено 323 обучающих семинара, тренинга.

Традиционно Гродненским областным отделением проведен конкурс «Высокое качество и культура фармацевтического обслуживания»,

На базе аптек предприятий «Фармация» состоялось 763 медико-просветительные и социальные акции по здоровому образу жизни, организованные при участии членов объединения.

РООФР «ФАРМАБЕЛ» в 2019 году в значительной мере активизировало работу по изучению истории фармации и сохранению фармацевтического наследия Беларуси. Членами Минского городского и Могилевского областного отделений сделаны доклады на пяти международных исторических форумах, подготовлены две статьи для опубликования в материалах 17-й международной научной конференции

«Сточиковские чтения», г. Москва. Минским городским отделением инициировано проведение в декабре 2019 года акции «Сохраним историю фармации вместе!» на базе фармацевтического факультета Белорусского государственного медицинского университета. Более 1500 человек посетили исторические экспозиции, действующие на базе аптек системы «Фармация» (гг. Брест, Барановичи, Гродно, Поставы, Минск).

Региональные отделения РООФР «ФАРМАБЕЛ» активно участвовали в мероприятиях, посвященных Дню медицинского работника, Всемирному дню фармацевта.

За 2019 год издано два номера информационного бюллетеня РООФР «ФАРМАБЕЛ».

Информация о проводимой работе размещалась на сайте РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», собственных сайтах предприятий «Фармация» (в разделах «ФАРМАБЕЛ», «История фармации», «Новости»), в специализированных журналах «Рецепт», «Вестник фармации», в других средствах массовой информации.

Совет РООФР «ФАРМАБЕЛ» и его территориальные отделения работали в тесном контакте с первичными организациями профсоюза, ветеранскими организациями и БРСМ предприятий «Фармация».

Адрес для корреспонденции:
220029, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сторожевская, 3,
РООФР «ФАРМАБЕЛ»,
тел. +375 17 288 63 58,
e-mail: org@pharma.by,
Сосонкина В.Ф.

Поступила 24.02.2020 г.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» является рецензируемым изданием, включенным в утвержденный Высшей аттестационной комиссией Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по фармацевтической отрасли науки. Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, рекомендации практическим работникам аптек.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, подлежат обязательной проверке на оригинальность и корректность заимствований системой «Антиплагиат.ВУЗ». Для оригинальных научных статей степень оригинальности должна быть не менее 85 %, для обзоров – не менее 75 %.

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

– *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

– *Аннотация* на русском языке (150–200 слов), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

– *Ключевые слова*.

– *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

– *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

– *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

– *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

– *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, ключевые слова.

– *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

– фамилии и инициалы авторов, их место работы, занимаемые должности;

– почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;

– контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Статьи принимаются только с визой руководителя и при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:

1. Материалы в редакцию представляются на бумажном носителе в 2-х экземплярах и в электронном виде. Текст должен быть набран в Microsoft Word.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Страницы не нумеруются.

3. Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

4. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10–12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

5. Список использованной литературы оформляется в соответствии с образцами оформления библиографического описания в списке источников, приводимых в диссертации и автореферате, утвержденными приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25.06.2014 № 159 (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

6. Статья оформляется следующим образом:

- Инициалы, фамилии авторов – шрифт Times New Roman, 12 пт, жирный;
- название статьи – шрифт Times New Roman, 12 пт, жирный, прописными буквами;
- учреждение – шрифт Times New Roman, 12 пт;
- названия разделов статьи – шрифт Times New Roman, 12 пт, прописными буквами, курсив, по центру строки;
- текст статьи – шрифт Times New Roman, 12 пт;
- межстрочный интервал – одинарный;
- красная строка – 1,25 см.

Пример оформления таблицы:

Таблица 1. – Технологические свойства таблеточных смесей

Примечание: * –

Пример оформления рисунка:



Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

ПРИ НАРУШЕНИИ УКАЗАННЫХ ПРАВИЛ СТАТЬИ НЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ.

**РЕДАКЦИЯ НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ
ЗА СОДЕРЖАНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ.**

Вниманию рекламодателей!

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О некоторых мерах по реализации статей 15 и 15¹ Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 года «О рекламе» и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных средств, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также рекламы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу www.elibrary.ru. и на сайте www.vestnik-pharm.vsmu.by.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 1 (87), 2020

Регистрационный номер: 112
Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

Витебский государственный медицинский университет
210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08
admin@vsmu.by
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Секретарь Е.В. Игнатьева
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко, И.Д. Ксениди
Корректоры Г.Н. Флоряну (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)
Подписано в печать: 05.03.2020 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,78.
Уч.-изд. л. 13,75. Тираж 100. Заказ № 254.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете
210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. (8-0212) 60-14-52

При использовании материалов журнала
ссылка на «Вестник фармации» обязательна

Рисунки к статье А. А. Погоцкой, Д. П. Политовой
«Идентификация растительных порошков в составе таблеток
микроскопическим методом анализа» (С. 62–66)



Клетки паренхимы коры с инулином в виде «глыбок»



Фрагмент лестничного сосуда



Фрагмент точечного сосуда

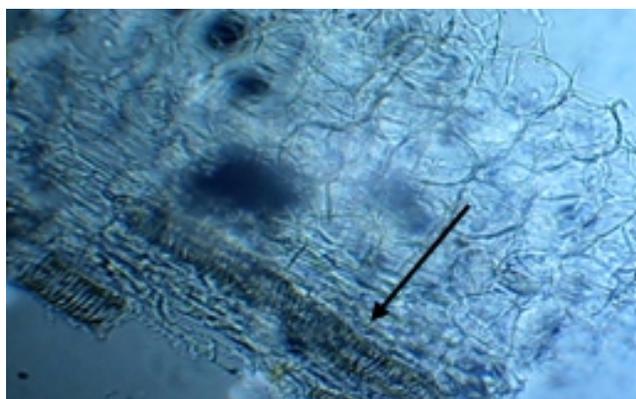


Схизогенные вместилища с эфирным маслом

Рисунок 3. – Диагностические анатомические признаки индивидуального растительного порошка девясила корневища с корнями



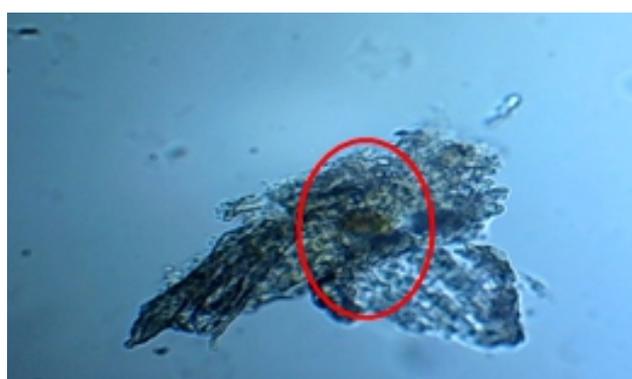
Клетки паренхимы коры с инулином в виде «глыбок»



Фрагмент лестничного сосуда



Фрагмент точечного сосуда



Схизогенные вместилища с эфирным маслом

Рисунок 4. – Диагностические анатомические признаки растительного порошка девясила корневища с корнями в таблетках «Сенна-Д»