



UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 4(87)

Апрель 2022

Москва
2022

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук;

Тошбоев Шерзод Олимович, канд. мед. наук, доц.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 4(87). М.,
Изд. «МЦНО», 2022. – 16 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/487>

ISSN: 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2022.87.4

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2022 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Эндокринология	4
ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ	4
Ганина Анастасия Михайловна	
Аскарлов Манарбек Бапович	
Профилактическая медицина	7
Гигиена	7
ОСНОВНЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЕ	7
Лангуев Константин Александрович	
Фармацевтические науки	11
Организация фармацевтического дела	11
ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА «ЦЕРАКСИДОЛ» РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ	11
Сарварова Дилфуза Мусурмановна	
Юнусходжаева Нодира Абдулхамидовна	
Гулямова Дурдона Рустамовна	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ****ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ*****Ганина Анастасия Михайловна***

*магистр, ст. науч. сотр. Института фундаментальной и прикладной медицины,
АО «Национальный научный медицинский центр»,
Республика Казахстан, г. Нур-Султан
E-mail: anastassiya_smelova@mail.ru*

Аскарров Манарбек Бапович

*д-р мед. наук, профессор,
Директор Института фундаментальной и прикладной медицины,
АО «Национальный научный медицинский центр»,
Республика Казахстан, г. Нур-Султан*

**APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT
OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS*****Anastasia Ganina***

*Master, Senior Researcher,
Institute of Fundamental and Applied Medicine,
JSC "National Scientific Medical Center",
Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan*

Manarbek Askarov

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director of the Institute of Fundamental and Applied Medicine,
JSC "National Scientific Medical Center",
Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan*

АННОТАЦИЯ

В статье описаны аспекты применения мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга при комплексном лечении сахарного диабета I типа и его осложнений: диабетическая кардиомиопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия и диабетические раны. Кроме того, описаны результаты системной (внутривенной) трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении диабета I типа. Проанализированы и рассмотрены основные молекулярные механизмы и свойства мезенхимальных стволовых клеток, обуславливающие их регуляторный эффект в отношении осложнений сахарного диабета I типа.

ABSTRACT

Diabetes mellitus of autoimmune genesis is an actual pathology. The article describes aspects of the use of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of complications of type I diabetes mellitus: diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, diabetic polyneuropathy, diabetic retinopathy and diabetic wounds. In addition, the results of systemic (intravenous) transplantation of mesenchymal stem cells are described. The main molecular mechanisms and properties of mesenchymal stem cells, which determine their regulatory effect on complications of type I diabetes, are analyzed and considered.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, костный мозг, иммуномодуляция.

Keywords: mesenchymal stem cells, diabetes mellitus, autoimmune diseases, bone marrow, immunomodulation.

Введение. Диабет I типа представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся дефицитом инсулина и, как следствие, гипергликемией. Расстройство имеет сильный генетический компонент, наследуемый в основном через комплекс HLA, но факторы, вызывающие начало клинического заболевания, остаются в значительной степени неизвестными [1].

Мезенхимальные стволовые клетки (далее МСК) - это мультипотентные, самообновляющиеся клетки, которые можно найти почти во всех постнатальных органах и тканях. Способность МСК дифференцироваться на несколько типов клеток, включая мышечные, мозговые, сосудистые, кожные, хрящевые и костные клетки, делает их привлекательными в качестве терапевтического средства для лечения ряда заболеваний, включая комплексное лечение сахарного диабета и его осложнений. Таким образом, целью нашего исследования является рассмотрение потенциала МСК в качестве новых терапевтических агентов в комплексном лечении диабета I типа и его осложнений [2].

МСК демонстрируют различные уровни экспрессии нескольких молекул: CD105 (SH2), CD73 (SH3/4), стромального антигена 1, CD44, CD90, CD166 (молекула адгезии сосудистых клеток), CD54/CD102 (молекула внутриклеточной адгезии) и CD49 (поздний антиген) [3].

Основными функциональными характеристиками МСК являются их иммуномодулирующая способность, способность к самообновлению и дифференцировке в ткани мезодермального происхождения [4, 5].

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе АО «Национальный научный медицинский центр» Институт фундаментальной и прикладной медицины. Забор костного мозга для получения мезенхимальных стволовых клеток (моноклеарная фракция клеток) осуществляли под местной анестезией S.Lidocaini 2%-4,0 мл после обработки операционного поля производят пункцию подвздошной кости. Аспират в строго асептических условиях переносится в контейнер – в стерильную систему с противосвертывающим раствором. От каждого пациента в операционной получали около 150-200 мл костномозгового аспирата. Затем, полученный аспират костного мозга транспортировали в бокс для осуществления технологических процедур получения культур мезенхимальных стволовых клеток. Далее проводилось биотехнологическое культивирование аутологичной фракции стволовых клеток костного мозга в выбранных режимах. На каждом этапе было получено информированное согласие. Статистическая обработка производилась и использованием стандартного пакета Excel и STATISTICA 6.1. Достоверность различий осуществлялась

с использованием непараметрических критериев, параметрического метода (дисперсионного, сравнения средних) - t-критерия для зависимых выборок. Различия обозначались как достоверные при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Результаты системной внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток были изучены у 30 пациентов, в возрасте от 29 до 50 лет. Группа включала 19 мужчин и 11 женщин.

1. После получения и культивирования из аутологичной фракции костного мозга были получены культуры мезенхимальных стволовых клеток. С целью установления соответствия клеток оценивали: морфологический критерий, экспрессию маркеров, количественное соотношение и жизнеспособность клеточных культур. Оценка формы клеток выполнялась методом световой микроскопии. Анализ характерных для МСК маркеров (наличие CD73, CD90, CD105, отсутствие CD14, CD20, CD34, CD45) выполнен методом проточной цитофлуориметрии. Содержание мезенхимальных стволовых клеток, по данным проточной цитофлуориметрии, составляло от 68% до 97%. После введения пациентам аутологичной фракции мезенхимальных стволовых клеток с промежутком 3-6 месяцев, проводилось исследование тощаковой и постпрандиальной гликемии, уровня гликолизированного гемоглобина, уровня С-пептида (для оценки инсулинсекретирующего аппарата поджелудочной железы), степени компенсации по уровню гликемии, с использованием прибора длительного мониторинга глюкозы, а также оценивалась суточная доза инсулина. Повышение средних значений С-пептида после трансплантации наряду со снижением потребности в экзогенном инсулине на 20%, свидетельствует об улучшении функции собственных В-клеток поджелудочной железы. Из основной доли позитивных случаев лечения с применением МСК, входивших в установленный доверительный интервал, отмечалось статистически достоверное повышение уровня С-пептида в 1,5 раза ($P < 0,001$).

Кроме того, наблюдалась позитивная динамика в лечении лечения язв диабетической стопы стволовыми клетками. Мезенхимальные клетки являются многообещающим средством лечения язв диабетической стопы, поскольку они способны нацеливать, а также обходить лежащие в основе патологические механизмы заживления и нарушенную клеточную передачу сигналов в диабетических ранах, тем самым увеличивая положительную динамику заживления.

В клинических испытаниях аутологичная трансплантация МСК может значительно улучшить клинические параметры (уменьшение размера раны и увеличение расстояния ходьбы без боли) - статистически достоверно ($P \leq 0,01$). Было обнаружено, что аутологичный биотрансплантат МСК увеличивает васкуляризацию и толщину дермы у пациентов с язвами

диабетической стопы. Результаты исследований демонстрируют, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) благоприятно модулируют диабетическую нефропатию.

При лечении диабетической ретинопатии, мезенхимальные стволовые клетки демонстрируют потенциал в качестве иммуномодулирующих агентов.

Вывод. Накопленный нами опыт клинической деятельности позволяет говорить о хорошей иммуномодулирующей способности МСК, способности

к самообновлению и дифференцировке, что являются многообещающими терапевтическим средством в комплексном лечении и улучшении течения сахарного диабета I типа и его осложнений, нефропатии, ретинопатии, незаживающих диабетических ран. МСК имеют ряд преимуществ для терапевтического применения, таких как: способность мигрировать к местам повреждения тканей, сильные иммуносупрессивные эффекты, лучшая сохранность после инфузии и отсутствие этических вопросов.

Список литературы:

1. Чо Н.Х и др. IDF Diabetes atlas: глобальные оценки распространенности диабета на 2020 год и прогнозы на 2045 год/Diabetes Res. Clin. Практик. 2018. — С. 271–281.
2. Шварц Э., Карлссон П.О., Корсгрэн О., Ле Блан К. Сохранение функции бета-клеток при диабете 1 типа с помощью мезенхимальных стромальных клеток // Сахарный диабет. —2014; 64 (2):587– С. 92.
3. Brownrigg W., N. C. Schaper, and R. J. Hinchliffe. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot//Diabetic Medicine. —2015; 32 (6). — С. 738–747.
4. Deshpande A.D., M. Harris-Hayes, and M. Schootman. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications // Physical Therapy. —2008. —№ 88 (11). — С. 25-26.
5. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement// Cytotherapy. —2006. —№ 8(3). — С. 315– 317.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ГИГИЕНА**

DOI - 10.32743/UniMed.2022.87.4.13372

**ОСНОВНЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА
В СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЕ***Лангуев Константин Александрович**ассистент кафедры гигиены
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
РФ, г. Нижний Новгород
E-mail: lka-2008@mail.ru***MAIN HYGIENIC PROBLEMS OF THE EDUCATIONAL PROCESS ORGANIZATION
IN A MODERN SCHOOL***Konstantin Languev**Assistant of the Department of Hygiene
FSBEI HE PRMU MOH Russia,
Russia, Nizhniy Novgorod***АННОТАЦИЯ**

Ежегодно в рамках национального проекта «Образование» российские школы оснащаются новыми цифровыми средствами обучения. В Федеральных государственных образовательных стандартах третьего поколения цифровой образовательной среде уделено значительное внимание как ключевому средству обеспечения реализации основной образовательной программы в общеобразовательных организациях. Электронные цифровые устройства, с одной стороны, повышают эффективность обучения, а с другой, они способны создать неблагоприятные условия, которые могут спровоцировать ухудшение в состоянии здоровья учащихся. Наряду со школьно-обусловленными заболеваниями, факторы риска от цифровых устройств способствуют развитию новых патологий, которые ранее выявились у взрослых. Внедряемые в деятельность образовательных организаций новые формы профилактической работы не всегда могут решить комплекс существующих проблем. Поэтому в условиях цифровизации образования особое значение приобретает создание современной научно обоснованной практической модели медико-гигиенического обеспечения учащихся в цифровой образовательной среде. С помощью неё должны разрабатываться новые здоровьесберегающие технологии, обосновываться критерии и алгоритмы оценки информационной нагрузки учащихся. В статье рассмотрены гигиенические проблемы медико-профилактической организации обучения с целью сохранения здоровья детей и подростков в новом образовательном пространстве.

ABSTRACT

Russian schools are annually equipped with new digital training tools as part of the national project «Education». In the Federal state educational standards of the third generation, great emphasis is placed on the digital educational environment as a key means of ensuring implementation of the basic educational program in general educational institutions. Electronic digital devices, on the one hand, increase learning efficiency, and on the other hand, they can create unfavorable conditions that can provoke a deterioration of students' health. Along with school-related diseases, risk factors from digital devices contribute to the development of new pathologies that have previously been found in adults. New forms of preventive maintenance introduced into the activities of educational institutions cannot always solve the set of existing problems. Therefore, in the current digitalization of education, the development of a modern scientifically based practical model of medical and hygienic support of students in a digital educational environment is of particular importance. It allows for the development of new health-saving technologies, substantiates criteria and algorithms for assessing the information load of students. The article discusses the hygienic problems of the medical and preventive organization of education in order to preserve the health of children and adolescents in the new educational space.

Ключевые слова: цифровая образовательная среда, учащиеся, цифровые средства обучения, здоровье, профилактические мероприятия

Keywords: digital educational environment, schoolchild, digital learning tools, health, preventive measures

Введение. В Концепции модернизации отечественного образования указано на то, что основная задача системы образования, в т.ч. и школьной, заключается в обеспечении высокого качества образования на базе сохранения его фундаментальности и соответствия актуальным и перспективным потребностям личности, общества и страны [4, с. 30].

В России сформирован и реализуется комплекс стратегических задач, направленных на развитие образования. Приоритетные направления государственной политики в области развития образования определяются нормами Федерального закона от 29 декабря 2012 года № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», Указами Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки» и от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

С 1 января 2019 года реализуется национальный проект «Образование», одной из задач которого является внедрение на уровнях основного общего и среднего общего образования новых методов обучения и воспитания, а также образовательных технологий, обеспечивающих освоение обучающимися базовых навыков и умений, повышение их мотивации к обучению и вовлеченности в образовательный процесс [18].

В рамках данного проекта с 1 сентября 2020 года на основании Постановления Правительства России от 7 декабря 2020 года № 2040 в школах, расположенных в Алтайском крае, Астраханской, Калининградской, Калужской, Кемеровской, Нижегородской, Новгородской, Новосибирской, Московской, Сахалинской, Тюменской, Челябинской областях и Ямало-Ненецком автономном округе реализуется экспериментальный проект «Цифровая образовательная среда» (ЦОС) [19;20].

Главными особенностями нового образовательного пространства к 2025 году должны стать инновационность и многофункциональность, позволяющие сделать процесс обучения российских школьников удобнее и эффективнее.

В этой связи школьные кабинеты, прежде всего, точного, и естественнонаучного направления переформируются под классы ЦОС.

Цель исследования – обоснование необходимости профилактики неблагоприятного влияния цифровой образовательной среды на состояние здоровья учащихся на основе анализа имеющейся нормативно-правовой базы и научной литературы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на основе обобщения данных научной литературы с использованием системного подхода.

Результаты исследования. Согласно Федеральным государственным общеобразовательным стандартам третьего поколения применение цифровых средств обучения (ЦСО), таких как персональный компьютер, ноутбук, нетбук, компьютерный и графический планшет, предусмотрено с первых дней обучения ребёнка в школе. Как свидетельствует

педагогическое сообщество, рациональное применение ЦОС в учебном процессе способствует активации умственной деятельности учащихся, оказывает благоприятное воздействие на психоэмоциональное состояние и работоспособность [2, с. 36; 4, с. 31]. Однако вместе с этим результаты гигиенических исследований свидетельствуют об ухудшении показателей здоровья детей и подростков в условиях нового учебного пространства [6, с. 4].

Формирование ЦОС характеризуется комплексом дополнительных факторов, оказывающих негативное влияние на состояние здоровья детей и подростков [6, с. 5; 9, с. 14; 17, с. 592]. Ежедневное воздействие неблагоприятных факторов ЦОС приводит к нарушениям нервно-психического и физического здоровья учащихся [9, с. 14; 11, с. 36].

При чтении текста с экрана монитора ЦСО по сравнению с бумажными носителями наблюдается увеличение амплитуды и частоты движений глаз до 2,5 раз [2, с. 37]. Это связано с тем, что высокая яркость изображения на экране дисплея цифрового устройства вызывает повышенную активацию зрительных центров головного мозга [2, с. 37; 6, с. 5]. В свою очередь это способствует развитию компьютерного зрительного синдрома (КЗС) [3, с.5].

КЗС – симптомокомплекс, объединяющий признаки астенопии и синдрома «сухого глаза», который возникает в результате продолжительной работы с персональным компьютером (ПК) и/или другим электронным цифровым устройством (ЭЦУ) [3, с. 7].

По оценкам исследователей в области офтальмологии, ежедневная работа за ПК и/или иным ЭЦУ более 3 часов в день приводит к развитию КЗС в разных его проявлениях у 64-90% пользователей [5, с. 52; 13, с.740; 14, с.115; 16, с.333]. При этом риск развития КЗС повышается при увеличении длительности работы за ПК и/иным ЭЦУ.

Вначале нарушения носят временный характер, но регулярные нагрузки на орган зрения могут привести к сохранению жалоб даже после окончания использования цифрового устройства [5, с. 52].

Как было отмечено выше, основным проявлением КЗС является астенопия. Астенопические симптомы делятся на глазные, зрительные и общие. К глазным относятся раздражение глазных яблок, вялая гиперемия конъюнктивы, чувство «песка», сухости и жжения в глазах, слезотечение. Зрительные нарушения связаны с ухудшением зрения, замедлением перефокусировки с ближних предметов на дальние, появлением «тумана» перед глазами, изменением окраски предметов, появлением диплопии, потемнением в глазах, снижением зрительной работоспособности и быстрой утомляемостью. К жалобам общего характера относятся головная боль, головокружение, боль в области шеи [10, с. 32; 15, с.504].

Развитие КЗС зависит и от электромагнитного излучения от ПК, ноутбука или нетбука и электростатического заряда, которое создаётся на экране монитора. Важно отметить, что передняя часть экрана защищена антибликовым или поляризационным покрытием (плёнкой), блокирующим распространение

излучений, но боковые стороны и задняя поверхность такой защиты не имеют. Процессор у ПК также производит низкочастотное электромагнитное излучение. Во время работы электронных устройств создаётся электромагнитное поле. Кроме того, при их длительной работе происходит увеличение положительных и недостаток отрицательных аэроионов, что способствует снижению умственной работоспособности учащихся и возникновению астенических симптомов.

Биофизик и основоположник аэроионификации Александр Чижевский назвал отрицательные аэроионы «витаминами воздуха». Он утверждал, что воздух, насыщенный такими «витаминами», помогает сохранять бодрость и энергию в человеке [7, с. 60].

Следует сказать, что развитие КЗС также зависит от условий использования ЭЦУ: неправильная организация рабочего места и, как следствие, нарушение эргономики зрительного труда [3, с.10].

Структурной единицей образовательного пространства в школе является рабочее место. Оно должно быть удобным, рационально организованным и поддерживать работоспособность учащихся во время учебного дня [1, с. 708; 8, с.93].

В соответствии с приказом Министерства образования и науки России от 30.03.2016 года № 336 «Об утверждении перечня средств обучения и воспитания, необходимых для реализации образовательных программ начального общего, основного общего и среднего общего образования, соответствующих современным условиям обучения» учебные кабинеты ЦОС общеобразовательных организаций оснащаются, как правило, школьной мебелью марки «Цифровая образовательная среда»: двухместными трапециевидными регулируемые ученическими столами (размер – 600×1127×570) и стульями на круглой трубе (размер – 38×38×46). Механизм регулировки – телескопическое соединение с жёсткой фиксацией. По отзывам учителей, использование ученических столов в виде трапеций во время уроков позволяет удобно создавать конструкции для совместного (группового) обучения. Одним из главных факторов образовательной среды, оказывающих влияние на формирование костно-мышечной системы, является эргономика рабочих мест.

При несоответствии эргономических параметров происходит превышение адаптационных возможностей организма ребёнка, что ведёт к возникновению функциональных отклонений и заболеваний [1, с.708]. Анализируя исследования, касающиеся гониометрических показателей учащихся, отметим следующее: преимущественное отклонение суставных углов от рекомендуемых значений в сторону сгибания характерно для лучезапястного, коленного и голеностопного суставов, а в сторону разгибания – для локтевого сустава. Для головы, шеи и туловища чаще всего наблюдается избыточный наклон вперёд [1, с. 709].

Преимущественной причиной отклонения суставных углов ног от рекомендуемых величин является нерациональная регулировка парт и стульев, неиспользование подставок для нижних конечностей, а

также ношение обуви, не способствующей поддержанию оптимального угла в голеностопном суставе. Неправильное положение нижних конечностей оказывает необоснованное давление на мышцы спины, а также снижается циркуляция кровотока.

Несоответствие эргономических параметров учебного места, малоподвижный образ жизни при продолжительной работе за ЦСО приводит к развитию остеохондроза или сколиоза. Вместе с развитием остеохондроза или сколиоза у учащихся может развиваться синдром запястного канала. Патогенез вышеуказанного синдрома связан с многократным повторением однообразных движений, приводящих к механической перегрузке мышц и сухожилий указательного и среднего пальца вследствие интенсивного использования клавиатуры и компьютерной мыши без использования специальной опоры для локтей или запястья [12, с.290]. Если заболевание прогрессирует, может развиваться невропатия локтевого нерва.

Как показывает проведённый анализ научной литературы, динамические паузы на уроках в виде упражнений для формирования навыков двигательной активности, а также гимнастика для глаз в классах основной и средней школы педагогами не организуется. Небольшая двигательная нагрузка, включение двигательных пауз в школьные занятия предупреждает развитие утомления. Динамические паузы на уроках благотворно влияют на восстановление умственной работоспособности, препятствуют нарастанию утомления, повышают эмоциональный уровень настроения учащихся, снимают статические нагрузки.

Заключение. В настоящее время отсутствуют единые гигиенические подходы к безопасному обучению детей и подростков в условиях ЦОС, а также остаётся незавершённым формирование гигиенических регламентов использования ЦСО.

Рационально-гигиенический режим обучения должен учитывать следующее:

- учебные классы ЦОС необходимо оснастить ионизатором, позволяющим наполнить воздух помещения отрицательно-заряженными («здоровыми») ионами, а вместе с этим обезвредить его от патогенных микроорганизмов, аллергенов и нормализовать его по углекислому газу;
- для снятия костно-мышечного напряжения, возникающего из-за вынужденного сидячего положения за компьютерным столом или ученической партой в течение длительного времени, рекомендуется использовать ортопедическую подушку с целью обеспечения правильной осанки позвоночника;
- учебные места должны быть оборудованы подставками для ног. Эргономичное приспособление позволит держать ноги в правильном положении: мышцы не будут затекать, а кровь будет циркулировать правильно;
- во время обучения за компьютерным столом (в том числе, в домашних условиях) или за партой с ЦСО локти должны быть расслаблены и находиться в правильном положении (90°). Этому способствуют

специальные опорные подставки или коврик для запястья;

- конструктивной особенностью ноутбука или нетбука является жёсткое скрепление монитора и клавиатуры между собой, что создаёт трудности для поддержания оптимальной учебно-рабочей позы. Для оптимизации позы учащихся рекомендуется использовать выносную клавиатуру [9, с. 15];
- во всех учебных классах с целью профилактики патологии зрения и костно-мышечного аппарата

должны быть информационно-просветительские плакаты «Гимнастика для глаз» и «Комплекс упражнений физкультурных минуток»;

- с целью выявления и предотвращения развития патологий у школьников необходимо продолжить развитие системы школьной медицины, активизировать санитарно-просветительскую и лечебно-профилактическую работу.

Список литературы:

1. Абляева А.В. Эргономика рабочих мест в школе как важный фактор сохранения здоровья подростков. Медицина труда и промышленная экология. 2020. № 60. С. 707-709.
2. Богомолова Е.С., Лангуев К.А., Олюшина Е.А. Гигиенические аспекты дистанционного образования обучающихся. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. №3. С.35-39.
3. Бржеский В.В Компьютерный зрительный синдром: четверть века противоречий: руководство. Офтальмологический портал Орган зрения video.organum-virus.ru. Офтальмология. 2021. 71 с.
4. Гатальская Е.А. Основные этапы модернизации системы образования в России XX века. Педагогический журнал. 2018. № 6А. С. 29-35.
5. Захарова М.А., Оганезова Ж.Г. Современные подходы к терапии компьютерного зрительного синдрома. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. № 1. С. 50-54.
6. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Храмов П.И. Гигиеническая безопасность жизнедеятельности детей в цифровой среде. Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 8. С. 4-7.
7. Ловецкий Г.И. Чижевский А.Л. – один из пионеров нанотехнологий. Электронный журнал: наука, техника и образование. 2016. № 3. С. 56-62.
8. Саргош О.Д. Гигиеническое нормирование школьной мебели как составляющая парадигмы профилактики нарушения осанки ребёнка. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2019. № 2. С. 91-96.
9. Саньков С.В. Гигиеническая безопасность электронной информационно-образовательной среды в современной школе (научный обзор). Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2018. № 2. С. 13-20.
10. Сидоренко Е.И. Компьютерный зрительный синдром. Российская педиатрическая офтальмология. 2009. № 2. С. 31-33.
11. Храмов П.И. Школьные проекты формирования единой профилактической среды на основе системной интеграции двигательной активности в образовательный процесс (научный обзор). Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2016. № 3. С. 34-40.
12. Cartwright M.S. Evidence-based guideline: neuro-muscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2012. № 46. P. 287-293.
13. Hayes J.R., Sheedy J.E., Stelmack J.A., Heaney C.A. Computer use, symptoms, and quality of life. Optom. Vis. Sci. 2007. № 84. P.738-744.
14. Thomson D.W. Eye problems and visual display terminals the facts and the fallacies. Ophthal. Physiol. Opt. 1998. № 18. P. 111-119.
15. Rosenfield M. Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. Ophthalmic Physiol. 2011. №. 31. P. 502-515.
16. Smita A., Goel D., Sharma A. Evaluation of the factors which contribute to the ocular complaints in computer workers. Clin. Diagn. Res. 2013. № 7. P. 331-335.
17. Woo EH, White P, Lai CW. Impact of information and communication technology on child health. Paediatr Child Health. 2016. № 52. P. 590-594.
18. Указ Президента России № 204 от 7 мая 2018 год «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».
19. Приказ Министерства просвещения Российской Федерации от 02.12.2019 года № 649 «Об утверждении Целевой модели цифровой образовательной среды».
20. Постановление Правительства Российской Федерации от 07.12.2020 года № 2040 «О проведении эксперимента по внедрению цифровой образовательной среды».

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА****ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА «ЦЕРАКСИДОЛ»
РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ*****Сарварова Дилфуза Мусурмановна***

*асс. кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dilfuza.sarvarova@yandex.ru*

Юнусходжаева Нодира Абдулхамидовна

*зав. кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

Гулямова Дурдона Рустамовна

*асс. кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: durdona.rustamovna@mail.ru*

**VALIDATION OF THE "CERAKSIDOL" INJECTION SOLUTION QUALITY
CONTROL METHODOLOGY*****Dilfuza Sarvarova***

*Ass. Department of Organization of Pharmaceutical Production and Quality Management,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Nodira Yunuskhoyeva

*Head Department of Organization of Pharmaceutical Production and Quality Management,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Durdona Gulyamova

*Ass. Department of Organization of Pharmaceutical Production and Quality Management,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

В статье приводится обзор литературных данных, о проведение валидации разработанной методики качественного и количественного анализа для инъекционного лекарственного препарата «Цераксидол» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцинат в качестве стандартного образца. Результаты исследования свидетельствуют о методики подтверждения результатами определения валидационных характеристик, как специфичность (Specificity), правильность (Accuracy).

ABSTRACT

The article provides a review of the literature data on the validation of the developed method of qualitative and quantitative analysis for the injectable drug "Ceraxidol" by high performance liquid chromatography using ethyl methylhydroxypyridine succinate as a standard sample., correctness (Accuracy).

Ключевые слова: валидация, высокоэффективный жидкостной хроматограф, этилметилгидроксипиридина сукцинат, стандартный образец, испытуемый образец, модельный раствор, плацебо, специфичность, правильность.

Keywords: validation, high performance liquid chromatograph, ethylmethylhydroxypyridine succinate, standard sample, test sample, model solution, placebo, specificity, correctness.

Актуальность темы. В современных условиях к лекарственным средствам предъявляется ряд требований, определяющих их целесообразность и возможность эффективного использования в медицинской практике. Основными требованиями к лекарственным препаратам Всемирная Организация Здравоохранения определила эффективность, безопасность и доступность для населения [1; 2].

Руководящий принцип GMP состоит в том, что качество закладывается в процесс производства продукции, а не только проходит проверку в готовом продукте. Поэтому, создаются гарантии того, что препарат не только соответствует конечным техническим условиям, но и того, что он изготавливается в соответствии с тем же порядком действий и при тех же условиях всякий раз, когда осуществляется его выпуск. Существует немало способов контроля данного процесса: валидация составляет именно тот раздел правил GMP, благодаря которому обеспечивается устойчивость технологических систем, оборудования и процессов, и условия проведения испытаний, что позволяет выпускать неизменно качественную продукцию. Другими словами, проведенная надлежащим образом валидация фармацевтического производства способствует стабильному выпуску качественной продукции [5].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является эффективным антиоксидантным средством и применяется в виде инъекционных растворов. В настоящее время на основе данного соединения на фармацевтическом предприятии ООО «Mediofarm» выпускается препарат «Цераксидол» раствор для инъекции 50 мг/мл. Контроль качества данного лекарственного средства, содержащего это соединение, является актуальной задачей.

Целью данного исследования является изучение валидационных характеристик подлинности и количественного определения активного фармацевтического ингредиента – этилметилгидроксипиридина сукцинат инъекционного раствора «Цераксидол» 50 мг/мл. для экспериментального доказательства пригодности разработанной методики.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта выбран инъекционный раствор «Цераксидол». Количественное определение действующего вещества – этилметилгидроксипиридина сукцинат в жидкой дозированной лекарственной форме проведено по разработанной методике использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Оценка валидационных характеристик методик испытаний проводилась по показателям: специфичность (Specificity), правильность (Accuracy) [2; 6].

Экспериментальная часть

Все валидационные характеристики методики определения подлинности и количественного содержания этилметилгидроксипиридина сукцинат устанавливали в соответствии с требованиями рекомендаций. В ходе проведения исследований использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф “Agilent 1260” 3D LC System фирмы Инфинити (Германия), мерная посуда класса А, весы аналитические AS-220/X серия №B635963283 фирма «Ohaus» (Германия).

Исследования проводили с использованием реактивов (тетраметиламмония гидроксида пентагидрата, ацетонитрил, кислота фосфорная) по качеству отвечающих требованиям ГФ.

В качестве стандартного образца была использована субстанция, % содержание которой – 99,9% (Индия).

Исследования проводили на жидкостном хроматографе с УФ детектором в колонках (250x4,6 мм) Zorbax Eclipse Plus C18, заполненных октадецилсиликагелем (Hypersil), размером частиц 5,0 мкм [2]. Подвижная фаза: взвешивают 6,42 г тетраметиламмония гидроксида пентагидрата и переносят в мерную колбу объемом 2000 мл. Растворяют с помощью 1500 мл воды очищенной, добавляют 500 мл ацетонитрила R. Корректируют pH до 6,5±0,05 ортофосфорной кислотой. Фильтруют и дегазируют.

Хроматографирование ведётся в следующих оптимальных условиях: скорость подвижной фазы – 1 мл/мин; объем инъекции – 20 мкл; температура термостата колонки – 20°C; длина волны детектирования 220 нм. Условия пригодности хроматографической системы: эффективность хроматографической колонки по пику этилметилгидроксипиридина сукцинат – не менее 1000 теоретических тарелок; коэффициент симметрии пика этилметилгидроксипиридина сукцинат – не более 2,0, относительное стандартное отклонение площади пика этилметилгидроксипиридина сукцинат, рассчитанное по 6 последовательным хроматограммам – не более 2,0%.

Приготовление растворов стандартного образца (СО), испытуемого образца (ИО), модельных растворов (МР) и «плацебо».

Приготовление раствора СО. Около 25,0 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в воде очищенной на ультразвуковой бане. Доводят до метки водой очищенной. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл. Доводят до метки водой очищенной. После фильтрации через ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм, раствор переносят в вialу для ВЭЖХ.

Раствор ИО. Навеску образца, эквивалентную 50,0 мг этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу объемом 200 мл. Растворяют в воде очищенной на ультразвуковой бане. Доводят до метки водой очищенной. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл. Доводят до метки водой очищенной. После фильтрации через ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм, раствор переносят в виалу для ВЭЖХ.

МР (№ 1–5), состоящие из субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината, содержащие соответственно 80, 90, 100, 110 и 120 % определяемого компонента (аналитическая область определения), по отношению к их содержанию в «Цераксидол» раствор для инъекций 50 мг/мл», а также «плацебо», не содержащий субстанцию этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Попеременно хроматографировали раствор СО и МР, получая число параллельных хроматограмм не меньше, чем при проверке пригодности хроматографической системы [2]. Концентрации этилметилгидроксипиридина сукцинат в мг рассчитывали по следующей формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 50 \times 25 \times P}{S_0 \times 25 \times 5 \times 5 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 0,02}{S_0}$$

где: S_1 – площадь пика этилметилгидроксипиридина сукцината на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика этилметилгидроксипиридина сукцината на хроматограмме раствора РСО;

a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, взятая для приготовления стандартного раствора, в мг;

P – содержание основного вещества в РСО этилметилгидроксипиридина сукцината, в %.

Содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в 1 мл препарата должно быть от 45,0 мг до 55,0 мг.

Расчет параметров линейной зависимости полученных результатов проводили методом наименьших квадратов в системе нормализованных координат, а также значений правильности и сходимости [2].

Результаты и их обсуждение

Для растворов ИО и СО вычисляют среднее значение времени удерживания пика этилметилгидроксипиридина сукцината, соответственно t_{cp} ИО и t_{cp} СО (мин), относительную систематическую ошибку (δ , %) действительного значения (модельного препарата) от истинного значения (СО) рассчитывают по формуле:

$$\delta = \frac{t_{cp\ CO} - t_{cp\ ИО}}{t_{cp\ CO}} \cdot 100\%, (1)$$

Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты определения подлинности этилметилгидроксипиридина сукцината в растворе «Цераксидол» параметром специфичности

Наименование	Результаты определения				Отклонения, %	
	1	2	3	Среднее значение	$t_{cp\ CO} - t_{cp\ ИО}$	$\delta, \%$
	t_1	t_2	t_3	t_{cp}		
СО	7,004	7,019	7,014	7,010	-	-
ИО	7,018	7,044	7,094	7,052	0,042	0,08

Установление специфичности (*Specificity*) методики проведено путем определения подлинности этилметилгидроксипиридина сукцината в растворе «Цераксидол» для инъекций 50 мг/мл, исходного раствора СО этилметилгидроксипиридина сукцината (в трёх повторах) и сравнения их с раствором «плацебо», отклонение ИО от полученных результатов СО составило 0,042% , что меньше 0,08% (ошибки определения).

Критерием оценки при определении подлинность был сопоставлен при времени удерживания основного пика этилметилгидроксипиридина сукцината на хроматограмме испытуемого и её СО раствора. Время удерживания на обоих хроматограммах должна совпадать.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1 и на рисунках 1–2.

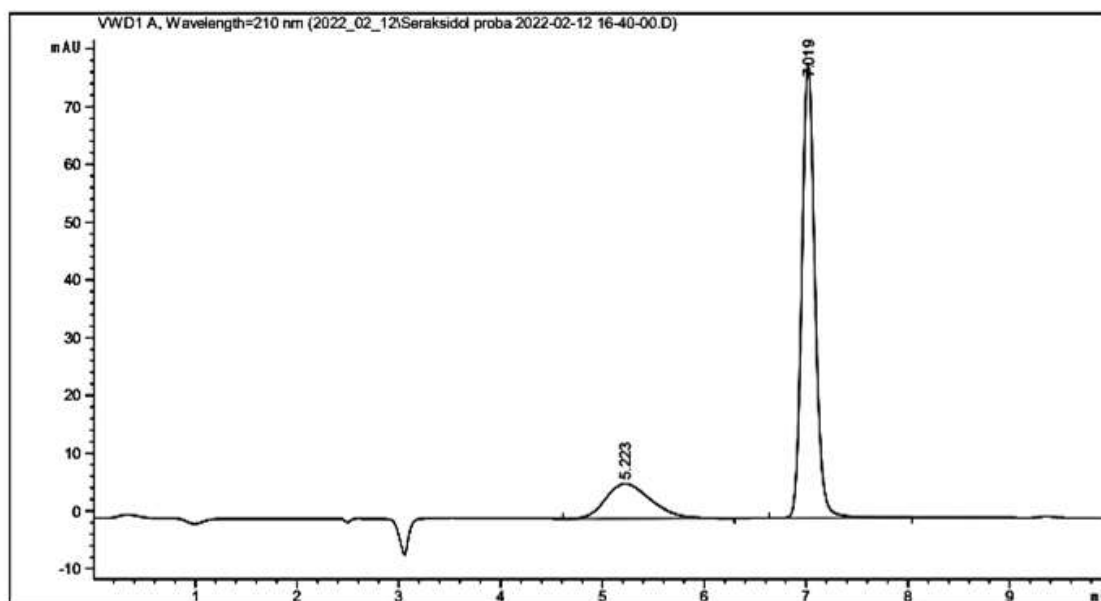


Рисунок 1. Типичная хроматограмма стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината

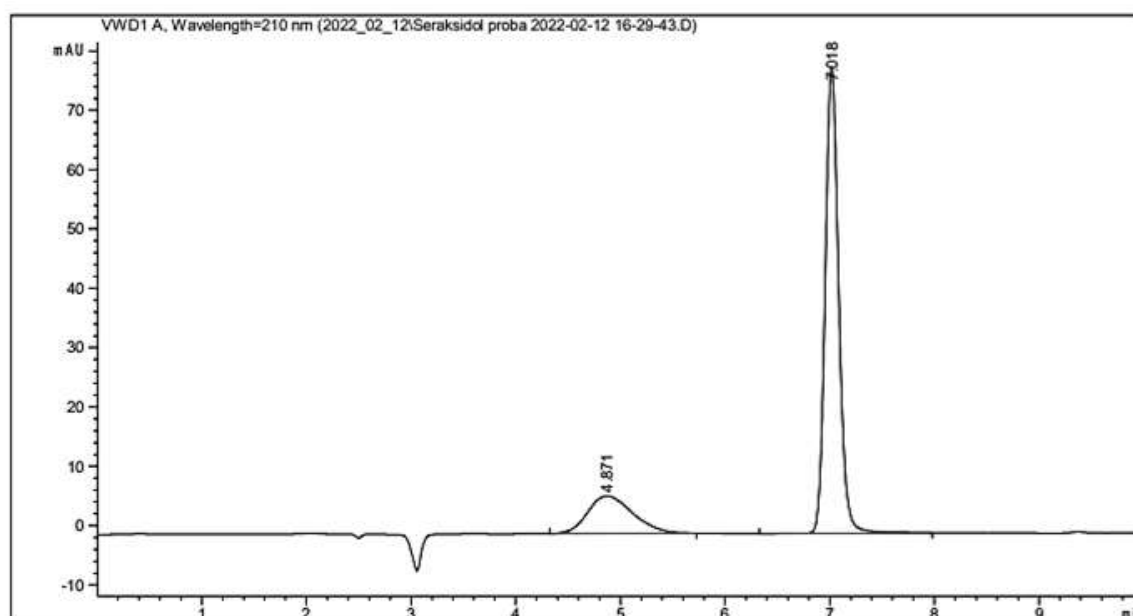


Рисунок 2. Хроматограмма испытуемого препарата «Цераксидол»

Испытание правильности (Accuracy) методики проводили на модельных растворах. Для каждой концентрации были приготовлены по три образца. Вычисляли содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в приготовленных МР. Правильность методики характеризуется близостью полученных средних результатов испытаний к принятому эталонному значению определяемой величины.

Критерий приемлемости - среднее значение степени извлечения (recovery) должны быть от 98,0% до 102,0%.

Степень извлечения (Recovery) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Recovery} = 100 - \frac{(m_{\text{теор}} - m_{\text{обн}})}{m_{\text{теор}}} \cdot 100\% \quad (2)$$

где: $m_{\text{теор}}$ – теоретическое количество заявленного действующего вещества; $m_{\text{обн}}$ – обнаруженное количество действующего вещества. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты определения по установлению правильности методики

Наименование действующего вещества	№ п/п	Введенное количество (мг) и % заявленного теоретического		Обнаруженное количество, мг	Степень извлечения (Recovery), %
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	1	40,5104	80%	40,4220	99,78
	2	39,7051	80%	41,1559	103,65
	3	39,9992	80%	39,6634	99,16
	4	45,0011	90%	45,0344	100,07
	5	44,9663	90%	44,9701	100,01
	6	44,1313	90%	44,3572	100,51
	7	50,0031	100%	50,1149	100,22
	8	50,0012	100%	49,9997	100,00
	9	49,9969	100%	50,0111	100,03
	10	54,9451	110%	54,9293	99,97
	11	54,9412	110%	54,9855	100,08
	12	54,9711	110%	54,9673	99,99
	13	59,9551	120%	59,9923	100,06
	14	59,4812	120%	59,5737	100,16
	15	60,1220	120%	60,0004	99,80
Среднее значение степени извлечения [%]					100,23
95-% доверительный интервал					99,89±1,02
RSD [%]					0,96

Валидируемая методика признана правильной, поскольку определяемые экспериментально значения лежат внутри доверительных интервалов, соответствующих средним результатам анализа. Рассчитанные значения $t_{\text{выч.}}$ оказались меньше табличного ($t_{\text{табл.}} = 2,36$ при $P = 95\%$, $f = 8$), что позволяет с вероятностью 95 % сделать вывод об отсутствии значимой систематической ошибки.

Выводы

Проведена валидация разработанной методики количественного определения этилметилгидроксипиридина сукцината в инъекционном растворе методом ВЭЖХ. Методика подтверждена результатами определения таких валидационных характеристик, как специфичность (Specificity) и правильность (Accuracy). Разработанная методика может быть рекомендована для включения в нормативно-техническую документацию для контроля качества разрабатываемого лекарственного средства.

Список литературы:

1. Юнусходжаева Н.А., Убайдуллаев К.А. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов жидкого экстракта "Гемостат" / Фармацевтический журнал №1, -2017 -С. 29-33 Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis / K. Ker[et al.]. – 2012 May 17. – N 344. – P. e3054.
2. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. «Валидация методики контроля качества раствора для инъекций «Ганергин». Фармацевтический вестник Узбекистана. Научно - практический фармацевтический журнал. 4/2020.стр 34 с.
3. Chernyshev A.I., Kuzmin S.V., Zhestkov V.P., Smir: nov L.D.// Pharm. Chem. -1996. - P. 63.
4. British Pharmacopoeia -2009. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substances. Tranexamic Acid. - P. 1222.
5. Береговых В.В. (ред.) Валидация аналитических методик для производителей лекарств М.: Литтерра, -2008. – 132 с.
6. Эрмер Йоахим, Миллер Джон. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучшей практики Пер. с англ. — М.: Группа компаний Виалек, -2013. - 512 с.
7. Быковский С.Н. (Ред.) Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов М.: Изд-во «Перо», 2014. - 656 с.: ил.
8. Юргеля Н.В., Младенцева А.Л., Бурдейна А.В., Гетьмана М.А., Малина А.А., Косенко В.В. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности (методические рекомендации) часть москва 2007.-18-33 с.

Научный журнал

**UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ**

№ 4(87)
Апрель 2022

Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Издательство «МЦНО»
123098, г. Москва, улица Маршала Василевского, дом 5, корпус 1, к. 74
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+