

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ян Си

**Экспериментальное обоснование эффективности и безопасности применения
оригинального комбинированного интраназального спрея пролонгированного действия
на модели медикаментозного ринита**

3.1.3. Оториноларингология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Свистушкин Валерий Михайлович
кандидат медицинских наук, доцент
Смолярчук Елена Анатольевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	14
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Медикаментозный ринит: эпидемиология и причины развития.....	14
1.2. Патогенез медикаментозного ринита.....	16
1.3. Методы лечения медикаментозного ринита	20
1.4. Перспективные лекарственные вещества для лечения медикаментозного ринита	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Биофармацевтические исследования разработанной оригинальной комбинации	36
2.2. Изучение специфической фармакологической активности оригинальной комбинации	39
2.2.1. Выбор животных для проведения эксперимента и условия их содержания	39
2.2.2. Дизайн эксперимента. Техника проведения манипуляций.....	41
2.2.3. Метод оценки результатов: гистологический анализ.	43
2.2.4. Метод оценки результатов: фотоплетизмография.	44
2.3. Изучение безопасности оригинальной комбинации.....	47
2.3.1. Выбор животных для проведения эксперимента и условия содержания.....	47
2.3.2. Дизайн эксперимента	47
2.3.3. Проводимые наблюдения и измерения в ходе эксперимента	49
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ....	53
3.1. Научное обоснование состава оригинальной комбинации для консервативного лечения медикаментозного ринита.....	53
3.2. Результаты разработки и гистологической валидации/гистологического анализа разработанной модели медикаментозного ринита	57
3.3. Результаты гистологического исследования слизистой оболочки полости носа при применении оригинальной комбинации на модели медикаментозного ринита	58
3.4. Результаты фотоплетизмографического исследования при применении оригинальной комбинации на модели медикаментозного ринита	62
3.5. Результаты эксперимента по оценке токсичности оригинальной комбинации	65
3.5.1. Результаты комплексной оценки функционального состояния животных	65
3.5.2. Результаты макроскопического анализа внутренних органов животных.....	79
3.5.3. Результаты гистологического анализа состояния внутренних органов животных.....	80
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111

Актуальность темы исследования

Процесс дыхания - один из важнейших физиологических процессов, необходимых для поддержания жизнедеятельности человека, поскольку именно через дыхательную систему организм получает кислород, необходимый для метаболических реакций, и удаляет избыток углекислого газа. Функциональная состоятельность системы дыхания является базовым условием обеспечения адекватного тканевого метаболизма и стабильной работы всех систем организма, особенно жизненно-важных, к которым относятся сердечно-сосудистая и нервная. По данным S. Ashhad и соавт. (2022), за видимым автоматизмом дыхательного акта стоит сложная организация центрального генератора дыхательных паттернов – нейронной сети, обеспечивающей различные адаптивные режимы газообмена и интеграцию дыхания с поведенческими реакциями организма [52]. Так, выявленная морфофункциональная связь между дыхательным центром и лимбическими структурами может обосновать роль дыхательных ритмов и респираторной модуляции в формировании тревожного эмоционального статуса и развитие стресса [113].

Приоритетное значение в обеспечении полноценного дыхания и обеспечения адекватного газообмена имеет носовое дыхание, которое обладает рядом значительных преимуществ перед дыханием через рот. Ключевыми функциями назального пути дыхания являются согревание, увлажнение и фильтрация инспираторного потока воздуха, а также его очищение от патогенных и механических примесей, что предотвращает развитие воспалительных и инфекционных заболеваний дыхательных путей. Дыхание через нос имеет возможную роль в регуляции состояния покоя, влияющую на расход энергии и метаболическую эффективность [124]. При дыхании через рот не происходит должного кондиционирования (увлажнения и согревания) воздушного потока, что увеличивает риск пересушивания слизистой оболочки дыхательных путей и изменения водородного показателя (pH), что, в свою очередь, значительно повышает риск контаминации патогенными микроорганизмами [70]. С. Fan и соавт. (2020) в сравнительном исследовании выявили, что у детей при дыхании через рот происходит изменение состава и активности микробных сообществ полости рта, приводящее к росту популяций условно-патогенных бактерий и ослаблению барьерной функции слизистой оболочки и нарушению локальных защитных механизмов [50].

Нарушение носового дыхания в силу хронической назальной обструкции, вызванной различными причинами, сопровождается возникновением инсомнии, в том числе дневной сонливости, когнитивной дисфункции, астении, снижением работоспособности, что в

долгосрочной перспективе создает патогенетическую основу для манифестации сердечно-сосудистой и респираторной патологии [58]. Значимую долю среди причин назальной обструкции хронического течения занимает медикаментозный ринит (МР). По данным кросс-секционного исследования, проведенного в Нидерландах, МР составляет 14 % от всех случаев неаллергического ринита [150]. Медикаментозный ринит — форма неаллергического ринита, связанная с длительным и неконтролируемым применением местных сосудосуживающих препаратов (синонимичные названия: назальные деконгестанты, противоотечные препараты, вазоконстрикторы, симпатомиметики) [164] в отличие от лекарственно-индуцированного ринита, который может быть индуцирован препаратами различных групп [128].

МР формируется на фоне широко распространённой практики неконтролируемого и длительного применения назальных деконгестантов, свободного доступа к ним в силу безрецептурного отпуска и недостаточной информированности пациентов о допустимой продолжительности применения [84].

В основе патогенеза МР лежит десенситизация α -адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов слизистой оболочки полости носа и снижение их плотности (down-регуляция). Систематическое применение топических деконгестантов приводит к развитию хронической вазоконстрикции и ишемии тканей, что, в свою очередь, инициирует механизмы нейрогенного воспаления и стойкую вазомоторную дисфункцию. Данные изменения приводят к формированию отека, нарушению мукоцилиарного клиренса и гиперреактивности слизистой оболочки полости носа [128]. Дополнительным усугубляющим фактором является наличие в составе топических деконгестантов консервантов (например, бензалкония хлорид), обладающих цитотоксическим действием и усиливающих раздражение слизистой оболочки носовой полости [93].

До последнего времени отсутствуют общепринятые стандарты и клинические рекомендации по лечению пациентов с МР. Современные рекомендации по лечению МР основываются преимущественно на отмене деконгестантов и назначении интраназальных глюкокортикостероидов (инГКС), при этом, анализ литературы показывает, что подходы к терапии довольно различны и не существует общепринятых схем фармакотерапии [158].

Интраназальные глюкокортикостероиды позволяют восстановить носовое дыхание, однако, обладают целым рядом существенных ограничений. Во-первых, монотерапия инГКС не всегда обеспечивает полноценное восстановление структурно-функционального состояния слизистой оболочки полости носа, особенно при длительном и тяжёлом течении заболевания [108]. Во-вторых, длительное применение ингаляционных стероидов может сопровождаться развитием сухости, раздражения слизистой оболочки и носовых кровотечений [147].

Кроме того, часть пациентов с МР нуждается в проведении хирургической коррекции объема нижних носовых раковин, поскольку сформированные необратимые структурные изменения и фиброзная трансформация слизистой оболочки полости носа ограничивают потенциал консервативной фармакотерапии [145].

Степень разработанности темы исследования

Медикаментозный ринит как форма неаллергического ринита является объектом внимания отечественных и зарубежных исследователей на протяжении нескольких десятилетий. В научной литературе достаточно подробно представлены сведения, касающиеся факторов риска развития данного заболевания, клинических проявлений и основных патогенетических механизмов, связанных с длительным применением местных назальных деконгестантов [154]. Описаны явления тахифилаксии, синдрома «рикошета», нарушения сосудистой регуляции и хронического воспаления слизистой оболочки полости носа, формирующие стойкую назальную обструкцию [91, 92, 128].

На основе данных литературы современные подходы к лечению МР основаны преимущественно на отмене сосудосуживающих препаратов и применении инГКС [12, 82]. Клинические исследования подтверждают эффективность инГКС в уменьшении выраженности воспаления и облегчении симптомов МР, однако результаты этих работ указывают на неполное восстановление морфологии слизистой оболочки полости носа при длительном течении заболевания, вариабельность клинического ответа и риск развития локальных побочных эффектов при продолжительном применении инГКС [54, 95]. В литературе описаны вещества с увлажняющими и регенеративными свойствами, включая гиалуроновую кислоту и декспантенол, однако, их использование при МР ограничено [67, 100, 152].

Существенным ограничением существующих исследований является отсутствие стандартизированных экспериментальных моделей МР, позволяющих изучать фармакологическую активность и безопасность новых лекарственных комбинаций *in vivo*. Кроме того, в литературе практически отсутствуют данные о применении объективных функциональных методов оценки микроциркуляции слизистой оболочки полости носа при МР, что ограничивает возможности комплексной интерпретации эффективности проводимой терапии.

Таким образом, несмотря на значительный объём накопленных данных по этиологии, патогенезу и клиническому лечению МР, остаются недостаточно изученными вопросы комбинированной фармакотерапии, направленной на одновременное воздействие на воспалительный процесс, репарацию слизистой оболочки и восстановление микроциркуляции.

Также отсутствие результатов комплексных доклинических исследований, сочетающих морфологическую и функциональную оценку эффективности и безопасности новых лекарственных форм и оригинальных комбинаций лекарственных веществ, определили необходимость проведения настоящей работы и послужили основой для формирования её научной новизны.

Цель и задачи исследования

Цель: экспериментально обосновать эффективность и безопасность применения оригинального комбинированного интраназального спрея пролонгированного действия на животной модели медикаментозного ринита.

Задачи:

1. Изучить современные подходы к фармакотерапии медикаментозного ринита и дать биофармацевтическое обоснование оптимального состава оригинальной лекарственной комбинации пролонгированного действия для интраназального применения.
2. Разработать и валидировать экспериментальную модель медикаментозного ринита у животных (кроликов породы Советская шиншилла старше 8 недель) для проведения доклинических исследований *in vivo*.
3. Изучить специфическую фармакологическую активность разработанной лекарственной комбинации *in vivo* на созданной животной модели по данным гистологических исследований и неинвазивной фотоплетизмографии слизистой оболочки полости носа.
4. Оценить безопасность исследуемой лекарственной комбинации *in vivo* по общетоксическому и местнораздражающему действию на основании данных прижизненного осмотра и некропсии.

Научная новизна

Впервые экспериментально обосновано применение оригинальной комбинации лекарственных веществ на основе мометазона фуроата (МФ) и декспантенола в качестве основных действующих веществ и гиалуроновой кислоты и гипромеллозы в качестве вспомогательных веществ в виде мукоадгезивного интраназального спрея, способного к гелеобразованию *in situ* и пролонгированному действию, для лечения МР на разработанной животной модели.

Впервые в эксперименте на созданной животной модели МР (кролики породы Советская шиншилла старше 8 недель) с использованием патоморфологического анализа показан комплексный фармакодинамический эффект разработанной оригинальной лекарственной

комбинации. Установлено, что применение исследуемой оригинальной лекарственной комбинации для интраназального применения обеспечивает эффективную коррекцию структурных изменений слизистой оболочки полости носа, нивелируя процессы дегенерации, интерстициального отека и лимфоцитарной инфильтрации, а также нормализует пролиферативную активность эпителия слизистой оболочки носовой полости по данным гистологических исследований.

Впервые проведено исследование кровенаполнения слизистой оболочки полости носа с использованием неинвазивной фотоплетизмографии на модели МР in vivo (кролики породы Советская шиншилла) до и после курса фармакотерапии разработанной лекарственной комбинацией.

Впервые у животных (крыс) проведена комплексная оценка безопасности применения разработанной оригинальной интраназальной комбинации путем изучения общетоксического и местнораздражающего действия (мониторинг динамики массы тела, оценка поведенческой активности и соматического статуса, оценка состояния кардиореспираторной системы, анализ гематологических и биохимических маркеров и др.) прижизненно, а также в ходе последующей некропсии, включающей макроскопический и гистопатологический анализ внутренних органов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанная в ходе исследования экспериментальная модель медикаментозного ринита является адекватным инструментом для доклинической оценки эффективности перспективных терапевтических стратегий и может использоваться в научных целях для поиска новых фармакологических подходов к терапии МР.

Получены объективные доказательства терапевтического потенциала разработанной лекарственной комбинации на основании данных патоморфологического анализа и неинвазивной фотоплетизмографии, продемонстрировавшие нивелирование структурных и микроциркуляторных нарушений слизистой оболочки носовой полости, характерных для МР.

В ходе проведенных экспериментальных исследований на животных подтверждена безопасность оригинальной лекарственной комбинации для интраназального введения.

Полученные данные по доклинической эффективности и безопасности созданной оригинальной лекарственной комбинации для интраназального введения формируют доказательную базу и создают предпосылки дальнейшего ее изучения и инициирования этапа клинических исследований.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования базируется на комплексном и системном подходе к доклинической оценке эффективности и безопасности оригинальной комбинированной лекарственной формы пролонгированного действия для интраназального применения, разработанной для лечения МР. При планировании и реализации работы использованы принципы доказательной медицины, предполагающие воспроизводимость результатов, объективность оценки фармакологической активности и безопасности, а также сопоставимость полученных данных с современными представлениями о патогенезе МР.

Проведенное экспериментальное исследование включало несколько последовательно реализованных этапов.

На первом этапе был проведён систематический анализ отечественных и зарубежных научных источников, посвящённых эпидемиологии, патогенезу и современным подходам к лекарственной терапии МР, а также фармакологическим и технологическим аспектам создания мукоадгезивных интраназальных лекарственных форм. На основании анализа литературы был обоснован состав по основным и вспомогательным веществам оригинальной комбинированной лекарственной формы и сформулированы задачи для дальнейшего доклинического исследования.

На втором этапе была разработана экспериментальная модель МР на лабораторных животных, индуцированная интраназальным введением сосудосуживающего препарата (ксилометазолина) в течение 2-х недель. Для создания модели МР использовались кролики породы Советской шиншиллы старше 8 недель, анатомо-физиологические особенности слизистой оболочки полости носа которых обеспечивают воспроизводимость морфологических и функциональных изменений, характерных для МР у человека. Для исследования эффективности оригинальной комбинации в виде МФ (0,05 %) и декспантенола (5%) в качестве основных веществ, гипромеллозы (0,5%) и гиалуроновой кислоты (0,5%) в качестве вспомогательных веществ - применялись кролики породы Советской шиншиллы, а для изучения безопасности крысы линии Wistar. Животные были распределены на группы в соответствии с задачами исследования: интактный контроль, группа моделированного МР без лечения, группы монотерапии отдельными компонентами и группа комбинированной терапии.

На третьем этапе проводилась оценка фармакологической эффективности и безопасности оригинальной интраназальной комбинации. В качестве объективного неинвазивного метода функциональной оценки использовалась неинвазивная фотоплетизмография, позволившая оценить микроциркуляцию и сосудистую реактивность слизистой оболочки носовой полости исходно и в ходе применения вышеуказанной комбинации.

Морфологические методы исследования занимали ключевое место в структуре исследования и включали макроскопический анализ (некропсию) с оценкой состояния внутренних органов, а также гистологическое исследование слизистой оболочки полости носа и органов-мишеней. Гистологический анализ проводился с использованием стандартных методов фиксации, окраски и световой микроскопии, что позволило оценить состояние эпителиального слоя, сосудистого русла, степень воспалительной инфильтрации, дистрофические и репаративные процессы. Инструментальные (ЭКГ) и лабораторные (гематологический и биохимический анализ крови, общеклинический анализ мочи) методы исследования применялись в рамках оценки безопасности препарата. Полученные показатели использовались для оценки функционального состояния жизненно-важных органов и систем и выявления возможных признаков системной токсичности.

Для обработки и интерпретации полученных данных применялись методы математической и вариационной статистики. Анализ включал оценку нормальности распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка, что является предпочтительным подходом при малых выборках, использования непараметрических методов сравнения независимых выборок (критерий Краскела–Уоллиса, Даннета). Для всех количественных показателей рассчитывалось групповое среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) с использованием пакета анализа данных Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000, 32-разрядная). Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 27.0.

Все этапы исследования проводились с соблюдением этических норм и нормативных требований надлежащей лабораторной практики (GLP), регламентирующих использование лабораторных животных в научных целях. Протоколы исследований были одобрены локальным этическим комитетом, что подтверждает соответствие работы действующим биоэтическим стандартам.

Положения, выносимые на защиту

1. Созданная экспериментальная модель медикаментозного ринита на кроликах породы Советская шиншилла воспроизводит патоморфологические изменения слизистой оболочки полости носа, характерные для данной патологии у человека, и является валидным инструментом для доклинических исследований новых интраназальных лекарственных средств.

2. Оригинальная интраназальная комбинация в эксперименте на животной модели медикаментозного ринита оказывает комплексное фармакологическое действие, обеспечивая восстановление морфологической структуры слизистой оболочки полости носа и нормализацию показателей микроциркуляции по данным неинвазивной фотоплетизмографии.

3. Разработанная комбинированная лекарственная форма обладает высоким профилем системной безопасности и благоприятной местной переносимостью при хроническом интраназальном введении: препарат не оказывает общетоксического влияния на функциональное состояние внутренних органов и лабораторные показатели, не проявляет раздражающего действия на слизистую оболочку полости носа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспортам научных специальностей:

3.1.3. Оториноларингология, так как направлена на экспериментальную разработку нового метода его консервативного лечения с оценкой эффективности и безопасности (п. 3).

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, потому что в исследовании выполнены разработка и фармакологическая и гистологическая валидация экспериментальной животной модели МР (п. 2), проведено доклиническое изучение безопасности оригинальной лекарственной комбинации при курсовом интраназальном введении с оценкой общетоксического действия и морфофункциональных изменений (п. 7), а также осуществлён систематический анализ отечественных и зарубежных научных источников по тематике исследования (п. 14).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности и обоснованности полученных результатов диссертационного исследования обеспечена систематическим анализом современных и зарубежных научных источников по тематике исследования, формированием репрезентативной выборки, соответствием правилам этики по работе с животными, а также применением комплексного анализа экспериментальных данных с использованием методов вариационной статистики, включая оценку нормальности распределения, непараметрический критерий сравнения независимых выборок (критерий Краскела–Уоллиса) и методы описательной статистики, с обработкой данных в лицензионном программном обеспечении IBM Statistics 27.0. Результаты работы обоснованы экспериментальными данными и не противоречат результатам, описанных в независимых источниках по данной тематике.

Результаты работы представлены и обсуждены на Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 2025 г.), конференции «Медицинская весна» (г. Москва, 2025 г.), Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии: от истории к современным исследованиям» (г. Нижний Новгород, 2025 г.), конференции «Оптические методы

исследования потоков» (ОМИП-2025) (г. Москва, 2025 г.), Научно-практической конференции оториноларингологов Центрального федерального округа «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии» (г. Владимир, 2025 г.).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании кафедр болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского и кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 26/01 от 22.06. 2026 г.

Разработанная экспериментальная модель, методологическая база и ключевые выводы диссертационной работы используются в научной деятельности кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, а также кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета. Акт внедрения в учебный процесс № 953 от «12» мая 2026 г.

Полученные результаты интегрированы в образовательные программы кафедры болезней уха, горла и носа и используются для подготовки студентов и совершенствования фундаментальных знаний в области ринологии. Модель МР также внедрена в практическую деятельность научной лаборатории центра доклинических исследований трансляционной медицины и биотехнологии Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета.

Личный вклад автора

В ходе работы автором осуществлен систематический обзор научной литературы, позволивший оценить степень изученности проблемы фармакотерапии МР и подтвердить актуальность исследования в силу отсутствия алгоритма терапии МР. Автор лично участвовала во всех этапах экспериментальной деятельности, включая постановку цели, задач и планирование дизайна экспериментов, разработку модели медикаментозного ринита на лабораторных животных, а также оценку эффективности и профиля безопасности оригинальной интраназальной комбинации в исследованиях с соблюдением принципов гуманного обращения с лабораторными животными.

Сбор экспериментальных данных, их статистическая обработка, анализ и интерпретация выполнены диссертантом самостоятельно. Полученные результаты отражены в серии российских и международных научных публикаций и представлены в рамках выступлений на конференциях. При этом вклад соавторов в совместные публикации признается автором, но в диссертационную работу включены результаты, которые были получены либо при участии автора, либо им лично.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 2 иные публикации по теме исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Диссертация написана на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 36 рисунками, 1 графиком. Список литературы содержит 41 отечественных и 123 иностранных наименования, всего 164 источника.

1.1. Медикаментозный ринит: эпидемиология и причины развития

Ринит – наиболее часто встречающееся заболевание верхних дыхательных путей, характеризующееся воспалением слизистой оболочки полости носа [128, 164]. Симптомами ринита могут быть ощущение заложенности носа, ринорея, чихание и зуд. Ринит по патогенетическим механизмам классифицируется на аллергический (АР) или неаллергический (НАР).

Патогенетический механизм АР – это обусловленная иммуноглобулином Е (IgE) реакция гиперчувствительности первого типа, возникающая при контакте сенсibilизированного организма с аллергеном [106]. Распространенность АР среди населения составляет от 3,6% до 22,8% в Африке, от 3,5% до 54,5% в Америке, от 1,0% до 47,9% в Азии, от 1,0% до 43,9% в Европе и от 19,2% до 47,5% в Океании [164]. Распространенность АР в России составляет 10-24 % [158].

Патогенез НАР не зависит от механизма, опосредованного IgE, и включает следующие формы: вазомоторный, инфекционный, гормональный (в том числе ринит беременных), лекарственно-индуцированный, профессиональный ринит, пищевой ринит и т. Д. [128]. Данные о распространенности НАР оказались весьма ограниченными. В Азии среди населения зарегистрировано от 4,0% до 31,4% случаев, в Европе — от 5,5% до 23,5% [164]. В РФ официальной статистики по НАР нет. Это, вероятно, связано с особенностью классификации по МКБ-10, где указан только вазомоторный ринит (J30.0), который и включает в себя все вышеуказанные формы, несмотря на разные патогенетические механизмы.

Лекарственно-индуцированный ринит — это форма НАР, при которой нарушается нормальное функционирование носа под воздействием различных лекарственных средств (ЛС), как системного, так и местного действия (Таблица 1).

Таблица 1 – Препараты, вызывающие лекарственно-индуцированный ринит

Группа препаратов	Особенности влияния
Системного действия	
Гормональная терапия [72]: - Оральные комбинированные эстроген-прогестиновые контрацептивы - Заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами	Влияние на гормональный фон через эстрогеновые рецепторы, приводящее к развитию изменений в слизистой оболочке полости носа
Антигипертензивные препараты [86, 132]: - Бета-блокаторы (некоторые) - Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов	Нарушение регуляции сосудистого тонуса за счет развития вазодилатации или накопления брадикинина в слизистой оболочке полости носа

Продолжение Таблицы 1

Антидепрессанты [64]: - Трициклические антидепрессанты - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (при определенных условиях)	Влияние на серотонинергическую и адренергическую регуляцию сосудов, а также выраженный антихолинергический эффект, изменяющий сосудистый тонус и секрецию слизи в полости носа, вызывая заложенность и ринорею
НПВС [131, 151]: - Аспирин (ацетилсалициловая кислота) - Ибупрофен, кетопрофен и др.	Подавление синтеза простагландинов и изменение метаболизма арахидоновой кислоты в сторону лейкотриенов, что провоцирует развитие респираторной гиперреактивности с заложенностью носа, полипозом и картиной «аспиринового» ринита/риносинусита.
Препараты, применяемые при эректильной дисфункции [115, 116, 159]: - Ингибиторы ФДЭ-5 (например, силденафил, тадалафил)	Усиление высвобождения оксида азота, приводящее к вазодилатации, в том числе сосудов слизистой оболочки полости носа
Местного действия	
Назальные деконгестанты [158] - Ксилометазолин, оксиметазолин и т. д.	При длительном (более 7–10 дней) применении вызывают десенситизацию и «рикошетную» вазодилатацию слизистой оболочки полости носа

Частным случаем лекарственно-индуцированного ринита является МР, который возникает вследствие длительного воздействия местных сосудосуживающих средств на слизистую оболочку полости носа (свыше 7–10 дней), в результате чего происходит её «ремоделирование», проявляющееся тахифилаксией и синдромом «рикошета» [158].

Назальные деконгестанты показаны для лечения обструкции носа любой этиологии, что регламентируется национальными и международными рекомендациями [12, 81]. Данная группа препаратов способна вызвать как местные, так и системные действия. Необходимо отметить развитие психологической зависимости у пациентов, принимающих назальные деконгестанты, проявляющейся в виде тревоги, головной боли и беспокойства после отмены препарата («абстинентный синдром») [126].

Особо уязвимой группой являются дети, что обусловлено повышенной чувствительностью к системному действию сосудосуживающих препаратов при их интраназальном применении. В качестве примера можно отметить следующее : Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA -Food and Drug Administration) рекомендует применение 0,05 % раствора нафазолина только с 12-летнего возраста [123], так как его применение в более раннем возрасте может привести к серьезным осложнениям. Так, Пшеничная Е. В. и соавт. (2018) описывают клинический пример, когда у трехлетнего мальчика нафазолин привел к развитию системного

токсического эффекта на сердечно-сосудистую систему и ЦНС, проявляющегося брадикардией, спутанностью и заторможенностью сознания [30].

По данным литературы, МР выявляется у 1–9% пациентов в структуре обращаемости за оториноларингологической помощью по поводу ринитов, причем, чаще всего МР встречается у людей молодого и среднего возраста с одинаковой частотой у мужчин и женщин [16]. Среди различных причин, способствующих высокой распространенности МР, особо выделяется широкая доступность назальных деконгестантов в силу их продажи без рецепта в аптеках и неконтролируемый длительный прием. По данным проведенных исследований, объемы реализации этих препаратов стремительно возрастают, что представляет собой серьезную проблему в сфере здравоохранения. Так, в ходе опроса в Саудовской Аравии, в котором приняли участие 1456 человек из разных слоев населения, 675 респондентов (45,1%) сообщили, что пользуются назальными деконгестантами [53].

Кроме того, согласно информации американской компании IMS Health Russia, продажи деконгестантов в 2013 году достигли 139 млн упаковок, что на 14% было больше по сравнению с аналогичным временным интервалом в 2012 году [104]. В исследовании Канадского общества оториноларингологии – хирургии головы и шеи оценивалась заметность предупреждающих надписей на упаковках препарата, указывающих на побочные действия данных средств. Как показало анкетирование, 79% участников сочли эти пометки недостаточно бросающимися в глаза, а 75% посчитали, что их содержание не дает достаточно четкого предостережения о возможных последствиях длительного применения назальных деконгестантов [84].

Основываясь на вышесказанном, МР представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения, поскольку повсеместная широкая доступность назальных деконгестантов и их бесконтрольный длительный прием приводят к постоянному росту числа пациентов с этой патологией, а довольно высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций при бесконтрольном приеме данной группы препаратов населением еще больше усугубляет обозначенную проблему, добавляя к ее медицинской значимости еще и социальную, и даже финансовую составляющие [128].

1.2. Патогенез медикаментозного ринита

Широкое применение местных назальных противоотечных средств объясняется быстрым началом эффекта – облегчением носового дыхания при острых и хронических ринитах, синуситах и в ходе различных диагностических манипуляций [71, 127]. Данные препараты можно подразделить на производные бета-фенилэтиламина и имидазолины, при этом, в каждом случае наблюдается влияние на адренорецепторы. Бета-фенилэтиламины, такие как эфедрин

гидрохлорид, воздействуют преимущественно на альфа-1 адренорецепторы, хотя в некоторых случаях имеют слабое сродство к бета-адренорецепторам, оказывающим сосудорасширяющее действие, что нередко ведет к эффекту «рикошета». Производные имидазолина (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) в основном активируют альфа-2 адренорецепторы и эффективно снижают кровоток в слизистой оболочке полости носа.

Продолжительность действия деконгестантов может варьировать от 4 до 6 часов, что характерно для препаратов короткого действия (эфедрин, адреналин или эпинефрин, нафазолин), до 8–10 часов – для препаратов средней продолжительности действия (ксилометазолин) и свыше 12 часов – для препаратов длительного действия (оксиметазолин) [41]. Начало действия 0,1% раствора ксилометазолина наступает уже через несколько минут, а 1% раствора фенилэфрина – приблизительно через 15–20 минут [15]. Указанная разница обусловлена фармакодинамикой препаратов – способностью связывания с различными типами адренорецепторов.

Несоблюдение пациентами инструкции и превышение курсовых сроков применения назальных противоотечных средств продолжительнее рекомендуемого в инструкции по медицинскому применению периода (обычно более 7–10 дней) приводит к развитию МР [15].

Согласно данным литературы, сроки развития МР противоречивы. Так, Morris S. и соавт. (1997) было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором 50 здоровых добровольцев были распределены на группу, получавших 0,05% раствор оксиметазолина и группу плацебо, с оценкой носового сопротивления (NAR), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и визуального осмотра. Уже после 3-х дней лечения 0,05% раствором оксиметазолина в исследуемой группе были обнаружены признаки назальной обструкции и отмечен рост NAR по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо ($p < 0,05$) [51].

P. Graf и соавт. (1999) исследовали пациентов с вазомоторным ринитом. По данным гистологического исследования слизистой оболочки полости носа был сделан вывод, что деконгестанты (оксиметазолин) не следует применять более 10 дней, так как после указанного срока возникает морфологическая перестройка гистоархитектоники слизистой оболочки носовой полости, приводящая к возникновению отека и назальной обструкции, а присутствующий в качестве консерванта бензалконий хлорид статистически значимо ухудшает состояние носового дыхания [93].

В литературе описаны исследования на экспериментальных животных, в которых авторы ставили перед собой задачу определения сроков начала изменений слизистой оболочки полости носа и развития МР. Suh S. H. и соавт. (1995) на кроликах оценивали эффекты назальных противоотечных средств, сравнив три группы, получавших фенилэфрин, оксиметазолин или 0,9% раствор NaCl в течение 1, 2 и 4-х недель. Поражения слизистой оболочки носовой полости

наблюдались уже через 2 недели у всех животных. Подслизистый отек и потеря ресничек на изъязвленном респираторном эпителии наблюдались через 4 недели в двух группах, получавших назальные деконгестанты. В группе фенилэфрина также наблюдались признаки гнойного острого синусита через 4 недели, что, по мнению авторов, могло быть связано с изменением защитного барьера слизистой оболочки вследствие разрушения реснитчатых клеток [74].

На экспериментальной животной модели (кроликах) Talaat M. и соавт. (1981) сравнили нормальную слизистую оболочку носа и слизистую оболочку носа, многократно обработанную 2% раствором эфедрина, через 2 и 3 недели. Уменьшение количества реснитчатых клеток и утолщение базальной мембраны наблюдались уже через 2 недели. Архитектурная дезорганизация ткани, потеря межклеточных соединений и подслизистый отек с коллагеновой инфильтрацией наблюдались при электронной микроскопии через 3 недели эксперимента [139].

В работе Захаровой Г. П. и соавт. (2021) данные на основе телевизионной микроскопии показали, что назальные деконгестанты отрицательно влияют на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа, снижая частоту биения ресничек по сравнению с ресничками мерцательного эпителия, которые не подвергались воздействию [39].

Существует несколько теорий, пытающихся объяснить механизм развития МР. В норме, слизистая оболочка носовой полости обладает развитой системой кровоснабжения, включающей сосуды сопротивления (артериолы), регулируемые альфа- и бета- адренорецепторами, и емкостные сосуды (венозное сплетение), на которые влияют как альфа-1, так и альфа-2 адренорецепторы [49]. Симпатическая система провоцирует уменьшение кровоснабжения крупных венозных синусов, что закономерно уменьшает отечность и ринорею. Как противовес работает парасимпатическая система и ряд местных медиаторов (гистамин, триптаза, кинины, простагландины, лейкотриены), высвобождаемых тучными клетками, эозинофилами и базофилами. Данные медиаторы усиливают сосудистый тонус и экссудацию плазмы, а также стимулируют гиперпродукцию слизи бокаловидными клетками. За счет сбалансированной работы этих систем достигается поддержание равновесия сосудистого тонуса.

При МР происходит дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилатационных механизмов поддержания сосудистого тонуса слизистой оболочки носовой полости. Предполагается, что длительная и постоянная вазоконстрикция на фоне применения сосудосуживающих ЛС может привести к ишемии слизистой оболочки полости носа, способствуя возникновению интерстициального отека [137]. Некоторые авторы указывают на истощение констрикторных механизмов и развитие воспаления, где адренорецепторы становятся менее чувствительны к эндогенным катехоламинам, формируется тахифилаксия, требующая повышения доз лекарственных средств [90, 135].

Снижение чувствительности рецепторов при МР связано с уменьшением количества и плотности расположения адренорецепторов на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, дисфункцией их связи с G-белком и, как следствие, развитием тахифилаксии. Рецепторы, активируемые через G-белок, способны взаимодействовать с альтернативными лигандами, отличными от эндогенных, включая α/β -адренорецепторы и серотониновые рецепторы, что объясняет перекрёстные физиологические эффекты. Предполагается, что активация вторичных мессенджеров оказывает влияние как на адренорецепторы, так и на серотониновые рецепторы, формируя полиорганные эффекты. Симпатомиметики также оказывают воздействие на миокард. Исследование Б. А. Безбрызова и соавт. (2025) выявило снижение сократительной способности левого желудочка и повышение риска сердечной недостаточности на фоне 28-дневного применения оксиметазолина [6]. Данные изменения объясняются модуляцией чувствительности серотониновых рецепторов, что подтверждает роль сердечно-сосудистой системы как органа-мишени в патогенезе МР.

В литературе также описывается различие в продолжительности эффектов, обусловленных активацией α - и β -адренорецепторов. В ряде случаев β -адренергический сосудорасширяющий эффект сохраняется дольше, чем α -адренергическая вазоконстрикция. В результате первоначальное сужение сосудов может сменяться их расширением, сопровождающимся увеличением кровенаполнения слизистой оболочки и усилением отека полости носа [5, 135, 160, 163].

Отдельного внимания заслуживает бензалкония хлорид, добавляемый как антимикробный консервант в назальные капли и спреи. Бензалкония хлорид усугубляет течение МР за счет дополнительного раздражения слизистой оболочки полости носа в виде снижения двигательной активности клеток мерцательного эпителия [90, 93].

Несмотря на детальное изучение морфологических изменений слизистой оболочки полости носа при МР, объективные методы функциональной оценки регионарного кровотока и сосудистой реактивности остаются недостаточно разработанными. Традиционно используемые в клинической практике риноманометрия и акустическая ринометрия позволяют косвенно судить о степени назальной обструкции, но не дают прямой количественной характеристики микроциркуляторного русла. Лазерная доплеровская флоуметрия, хотя и применяется для оценки кровотока в слизистых оболочках, требует контактного зондирования и чувствительна к артефактам движения.

В доступной литературе нами не было найдено работ, в которых проводилась бы неинвазивная функциональная оценка микроциркуляции слизистой оболочки носа именно при МР и на фоне терапии.

Таким образом, МР является полиморфным с точки зрения патогенеза. Нередко пациенты, столкнувшись с повторяющейся заложенностью носа, увеличивают дозу или кратность применения капель, тем самым, лишь усугубляя свое состояние. Понимание ключевых механизмов формирования МР поможет разорвать этот замкнутый круг и открыть новые возможности для его таргетной терапии.

1.3. Методы лечения медикаментозного ринита

Консервативное лечение МР преимущественно направлено на устранение воспалительного компонента в его патогенезе [24]. По данным отечественных литературных источников, наиболее часто для лечения МР назначаются инГКС.

В проспективном исследовании Овчинникова А. Ю. и соавт. (2025) у 30 пациентов, длительно применявших топические деконгестанты, был проведен сравнительный анализ трёх схем терапии в группах по 10 пациентов в каждой. Так, на протяжении 14 дней в первой группе пациенты получали спрей Эуфорбиум композитум Назентропфен С, во второй - МФ спрей и в третьей группе - комбинацию этих препаратов. Оценка назальной обструкции проводилась по 4-балльной шкале, где 0 – свободное носовое дыхание, а 3 – тяжелая назальная обструкция, и по данным риноманометрии на 0, 3, 7, 14 и 21-й дни. Комбинированная терапия показала наиболее выраженный терапевтический эффект: к 14-му дню у 30% пациентов зафиксировано свободное носовое дыхание (0 баллов), у 50% — лёгкая обструкция (1 балл), а частота использования деконгестантов снизилась до 0–1 раза/сутки (против 1–3 раз в других группах). Результаты риноманометрии показали, что комбинированная терапия (Эуфорбиум композитум + МФ) обеспечила наилучшее и наиболее быстрое улучшение показателей носового потока (до 695 мл/с) и снижение сопротивления (до 0.23 Па/мл/с) к 14-му дню лечения по сравнению с монотерапией. Авторы рекомендуют использовать комбинированную терапию для улучшения восстановления слизистой оболочки носовой полости и минимизации зависимости от сосудосуживающих средств [28]. Однако, в работе не изучались отдаленные результаты эксперимента.

В работе Шиленковой В. В. (2017) подчеркивается, что инГКС — единственная группа препаратов с доказанной эффективностью при МР по данным рандомизированных контролируемых исследований. Автор приводит результаты собственной работы по применению МФ (400 мкг/сут) у 16 пациентов длительно использовавших деконгестанты (от 5 месяцев до 5 лет): 75% (12 пациентов) полностью отказались от сосудосуживающих средств к концу второй недели терапии, причем у 56% (9 человек) улучшение наступило в первые 5–7 дней. Необходимо отметить, что один рецидив развился через 1,5 года, связанный с повторным применением деконгестантов на фоне вирусного заболевания, а у 3 пациентов было зарегистрировано

отсутствие эффекта от терапии. О побочных эффектах в статье не сообщается. Проведенная терапия МФ среди большинства пациентов в данном исследовании была успешной [40].

В исследовании Камашевой Г.Р. и соавт. (2010) изучена эффективность топического кортикостероида будесонида (Тафен Назаль) у 18 пациентов с МР, развившимся вследствие длительного (14.4 ± 6.1 мес.) применения деконгестантов (3.2 ± 1.2 раза/сут). На фоне терапии будесонидом (400 мкг/сут — первые 2 недели, затем 200 мкг/сут — с 4 недели) к 6-й неделе достигнуто достоверное снижение частоты использования деконгестантов до 0.1 ± 0.2 раза/сут ($p < 0.001$). Полный отказ от сосудосуживающих средств зафиксирован у 94% пациентов (17 из 18), причем у 10 человек — уже к 4-й неделе лечения. О побочных явлениях и долгосрочных результатах не сообщается. Авторы делают вывод о высокой эффективности топических кортикостероидов для купирования симптомов МР и восстановления носового дыхания [11].

В исследовании Кокориной В.Э. и соавт. (2023) проведено рандомизированное сравнение трёх схем терапии МР на фоне АР у 306 пациентов, где пациенты были разделены поровну в соответствующие группы. Срок наблюдения составил 30 суток. Применение комбинации МФ и олопатадина в основной группе показало статистически значимое преимущество перед монотерапией МФ: полный отказ от деконгестантов достигнут у 83% по сравнению с 66%, соответственно ($p = 0.004$; 95% ДИ 0.19–0.74), при этом скорость субъективного ощущения уменьшения ринореи и слезотечения, улучшение носового дыхания составила 11.5 мин против 24 ч. Комбинация МФ с азеластинем (основная группа) обеспечила отказ от деконгестантов у 76% пациентов (разница с монотерапией $p = 0.063$) в сравнении с группой, которая получала только МФ. Необходимо также отметить и тот факт, что приверженность к лечению в основной группе была достоверно выше (98%) в сравнении с группой, получавшей терапию только МФ ($p < 0.001$) [14].

Детальный анализ зарубежных данных на предмет поиска способов фармакотерапии МР в базах PubMed (MEDLINE), The Cochrane Library и ClinicalTrials.gov. позволил найти всего 12 исследований по изучению различных способов лечения МР с суммарным количеством пациентов, составившим всего 373 человека [158]. Для поиска данных в указанных выше базах данных (до 2025 года) использовались комбинации следующих терминов: «rhinitis», «rhinitis medicamentosa», «drug-reduced rhinitis», «nasal decongestants». В PubMed использовались также термины MeSH: "Rhinitis" [Mesh] AND/и "Nasal Decongestants" [Mesh].

Так, в исследование Wang J.Q. и соавт. (1991) [161] было включено 30 пациентов с МР. Основным критерием включения было непрерывное ежедневное применение назальных деконгестантов более двух недель. Одна группа пациентов ($n = 22$) принимала дексаметазон или триамцинолон. Вторая группа пациентов ($n = 8$) получала терапию аденозин-5'-трифосфатом

(АТФ). Основные методы, использованные в исследовании, позволили оценить скорость мукоцилиарного клиренса и риноманометрию. Результаты работы показали, что дексаметазон был эффективен в 89% случаях, остальные ЛС - в 100% случаев. Самое быстрое время излечения было в группе, получавшей АТФ. Эффект был очевиден уже после первой дозы АТФ в отличие от инГКС, эффект от применения которых достигался в ходе 2-недельного применения. Заключение авторов было в том, что основным направлением фармакотерапии МР должна быть поэтапная отмена деконгестантов и применение противовоспалительных препаратов. Данная стратегия позволит успешно купировать симптомы МР и предотвратить дальнейшее повреждение слизистой оболочки носовой полости.

В другом зарубежном исследовании Bende M. и соавт. (1996) проанализирована эффективность длительного применения топических кортикостероидов (будесонид, 800 мкг/сут) у пациентов с МР. Выборка пациентов составила 11 человек (средний возраст составил 30 лет), длительно использовавших деконгестанты (до 3-х лет). Основной методикой данного исследования было измерение назального сопротивления (NAR) методом риноманометрии в состоянии покоя и после физической нагрузки до и после 2-месячной терапии. Результаты научной работы продемонстрировали отказ всех пациентов от приема деконгестантов в течение первой недели лечения, а у 8 пациентов из 11 (73%) через полгода сохранялся результат без какой-либо медикаментозной поддержки. Статистически значимое снижение NAR в покое (с 47.2 до 38.0, $p < 0,05$) авторы связали с уменьшением кровенаполнения слизистой, в то время как показатели после нагрузки остались неизменными ($p = 0,53$), что указывает на отсутствие влияния на структурные изменения в слизистой оболочки носовой полости. Результаты работы подчеркивают роль кортикостероидов в устранении сосудистого компонента заложенности, однако, сохранение высокой NAR после нагрузки требует дальнейшего изучения патогенетических механизмов. Таким образом, результаты подтверждают целесообразность применения топических стероидов в качестве препаратов первого этапа терапии, но необходима индивидуализация подхода при лечении резистентных форм ринита [54].

Другое исследование, проведенное Graf P. и Hallén H. (1997), посвящено долгосрочному наблюдению за 10 пациентами с МР после полной отмены сосудосуживающих препаратов. Для терапии применяли будесонид (400 мкг/сут) в течение 6 недель. Для оценки динамики лечения использовались риностереометрия (измерение толщины слизистой оболочки полости носа), тесты с оксиметазолином для оценки сосудосуживающего эффекта и провокация гистамином. Через 6 месяцев результаты показали значительное снижение толщины слизистой оболочки полости носа ($p < 0,01$) и уменьшение симптомов заложенности (визуальная аналоговая шкала: с 85–100% до 0–20%), при этом, чувствительность к гистамину оставалась повышенной ($p > 0,05$).

Через 12 месяцев гистаминовая реактивность нормализовалась ($p < 0,05$), а сосудосуживающий эффект оксиметазолина усилился (среднее снижение сопротивления: -1.6 мм до -2.8 мм, $p < 0,01$), что свидетельствует о восстановлении сосудистого тонуса. Все пациенты успешно отказались от деконгестантов и не продемонстрировали каких-либо обострений за год наблюдения. Авторы проведенной работы пришли к выводу, что комбинированный подход, заключающийся в отмене сосудосуживающих препаратов, назначение инГКС обеспечивает довольно стойкий эффект, однако, длительная нормализация состояния слизистой носа требует дальнейшего изучения [91].

Работа Hallén Н. и соавт. (1997) позволила провести сравнительный анализ эффективности флутиказона пропионата (200 мкг/сут) и плацебо у пациентов с МР. В рандомизированном двойном слепом исследовании участвовало 20 пациентов, разделённых на две группы в равном количестве: первая получала флутиказон, вторая — плацебо в течение 14 дней после полной отмены деконгестантов. Для объективной оценки применялись различные исследования: риностереометрия (точность 0.2 мм), акустическая риноманометрия (измерение минимальной площади сечения носовых ходов) и пиковая скорость инспираторного потока (Peak Nasal Inspiratory Flow – сокращенно PNIF), а также субъективная оценка заложенности носа по визуальной аналоговой шкале (0–100%). Результаты показали, что обе группы демонстрировали снижение кровенаполнения и выраженности симптомов МР, но в группе флутиказона уменьшение толщины слизистой через 7 дней составило -1.5 мм против -0.6 мм в группе плацебо ($p < 0,01$), а улучшение PNIF — 121 л/мин против 123 л/мин ($p > 0,05$) соответственно. Важным различием стала скорость наступления эффекта, так как значимое снижение симптомов МР в группе флутиказона наблюдалось уже на 4-й день, тогда как в группе плацебо только к 7–9 дню. Через 2 недели у 90% пациентов, получавших флутиказона пропионат, наблюдалась устойчивая ремиссия. Авторы сделали вывод, что флутиказон пропионат обеспечивает более быстрое и выраженное купирование симптомов, а комбинация отмены деконгестантов с топическим применением кортикостероидом является оптимальной стратегией для купирования симптома «рикошета» [95].

Другая работа Graf Р. (1998) была направлена на изучение изменений назальной реактивности у пациентов с медикаментозным ринитом после терапии флутиказона пропионатом и плацебо. В исследовании приняли участие 20 пациентов, разделённых на две группы: первая группа получала флутиказона пропионат (200 мкг/сут), вторая — плацебо в течение 14 дней. Реактивность слизистой оболочки полости носа оценивали с использованием гистаминовой провокационной пробы с применением растворов гистамина в концентрациях 1, 2 и 4 мг/мл, с последующей объективной регистрацией изменений толщины слизистой оболочки полости носа (как показателя отёка) методом риностереометрии, а также оценкой проходимости носовых

ходов методом акустической риноманометрии. Результаты показали, что в группе флутиказона отмечалось увеличение чувствительности слизистой оболочки к гистамину: при использовании раствора гистамина в концентрации 4 мг/мл наблюдалось увеличение толщины слизистой оболочки полости носа (отёка) с 1,13 до 1,7 мм ($p < 0,01$). В группе плацебо, напротив, отмечалась тенденция к снижению выраженности отёка слизистой оболочки (с 1,3 до 1,1 мм, $p > 0,05$). Сделанные по итогам работы выводы подчёркивают, что МР связан преимущественно с отёком, а не с вазодилатацией, а применение топических стероидов способствует восстановлению слизистой оболочки полости носа, хотя и не устраняет гиперреактивность полностью [91].

В. J. Ferguson и соавт. (2001) оценивали влияния будесонида на рикошетную заложенность носа у пациентов с персистирующим аллергическим ринитом, осложнённым МР. В рамках двойного слепого рандомизированного исследования 20 участников с подтверждённой аллергией на пылевых клещей использовали оксиметазолин (0.05% раствор) дважды в день в течение трёх недель. На четвёртой неделе пациенты были разделены на две группы: участникам первой группы был назначен будесонид (64 мкг/сут), второй — плацебо с одновременным продолжением применения деконгестанта. На пятой неделе оксиметазолин был отменён, а на шестой — прекращён приём всех спреев. Субъективная оценка заложенности по 10-балльной шкале и объективные измерения акустической риноманометрии показали, что обе группы продемонстрировали признаки рикошетной заложенности через 24 часа после отмены деконгестанта ($p < 0,05$). Однако, в группе будесонида субъективное улучшение наступало уже через 48 часов, тогда как в плацебо-группе симптомы сохранялись более недели. Объективные данные подтвердили устойчивое снижение объёма носовых ходов в контрольной группе ($p < 0,01$), в то время как у пациентов, получавших кортикостероиды, показатели нормализовались к пятому дню ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что будесонид не только смягчает симптомы отмены, но и воздействует на исходную причину заложенности при персистирующем АР, обеспечивая долгосрочный эффект даже после прекращения терапии [81].

Еще одна работа Graf P. M. и соавт. посвящена исследованию эффективности флутиказона для лечения пациентов с МР. Дизайн исследования заключался в наборе 19 здоровых добровольцев, получавших оксиметазолин (200 мкг трижды в день) в течение 14 дней с последующим добавлением флутиказона (200 мкг дважды в день) на 3 дня. Оценка включала PNIF, NAR и лазерную флоуметрию слизистой. Через 14 дней оксиметазолин вызвал снижение PNIF на 47.9 л/мин ($p < 0,001$) и увеличение NAR, что подтвердило развитие тахифилаксии. Добавление флутиказона привело к восстановлению PNIF до исходных значений (45 л/мин, $p < 0,001$). Использование α_1 -антагониста празозина выявило, что тахифилаксия преимущественно связана с десенситизацией α_1 -адренорецепторов. Авторы пришли к выводу, что инГКС

эффективно нивелирует структурные и функциональные изменения слизистой оболочки полости носа при МР, и могут быть перспективной стратегией для его предотвращения и лечения [83].

В литературе найдены работы по исследованию азеластина для лечения АР. В работе F. Horak (2008) показано, что азеластина гидрохлорид в форме назального спрея обладает быстрым началом действия и эффективно уменьшает заложенность носа за счёт сочетания антигистаминного, мембраностабилизирующего и противовоспалительного эффектов. Автор отмечает преимущество азеластина по скорости наступления клинического эффекта по сравнению с инГКС, однако, подчёркивает, что его противовоспалительное действие уступает стероидам при длительном применении. К ограничениям исследования относятся преобладание краткосрочных наблюдений и фокус на аллергических формах ринита, что ограничивает экстраполяцию результатов на неаллергические формы ринита [97].

Несмотря на быстрый клинический эффект, азеластин обладает менее выраженным и менее стабильным противовоспалительным действием по сравнению с инГКС и преимущественно влияет на симптоматику ринита, что ограничивает его применение в качестве базового компонента терапии при хроническом воспалительном поражении слизистой оболочки, включая МР.

Таким образом, консервативное лечение инГКС является эффективным и патогенетически обоснованным способом лечения, и может быть, в свою очередь, стартовым этапом в ведении пациентов с МР. Недостатками исследований по изучению консервативной терапии МР являются отсутствие долгосрочных (отдаленных) результатов после отмены сосудосуживающих средств, разный дизайн и неоднородность пациентов в исследованиях.

К хирургическим методам лечения при МР прибегают в случаях неэффективности консервативного лечения, когда длительное применение деконгестантов привело к необратимым структурным изменениям слизистой оболочки носовой полости [134, 145].

Исследование Rao S.V. (2017) посвящено оценке радиочастотной вазотомии у пациентов с МР, вызванным длительным применением имидазолинов (оксиметазолин, ксилометазолин). В проспективном исследовании участвовало 20 пациентов, которым радиочастотным аппаратом воздействовали подслизисто на нижние носовые раковины в условиях местной анестезией. Оценка симптомов проводилась с помощью опросников через 15 дней и 3 месяца. Через 15 дней после процедуры средний балл опросника NOSE снизился с 92 до 1,3, а через 3 месяца — до 0,5 ($p < 0,001$). В основе опросников лежал подсчет баллов, градация которых была по эндоскопической картине, полости носа также показали значительное улучшение: с 3,95 до 0 баллов через 3 месяца. Каких-либо осложнений после проведения процедуры зарегистрировано не было. Выводом данной работы была констатация факта, что радиочастотная вазотомия

обеспечивает быстрое и устойчивое снижение симптомов, являясь малоинвазивной и экономически выгодной альтернативой для пациентов при неэффективности инГКС [145].

В исследовании Carmel N.N. и соавт. (2023) оценивалось влияние на качество жизни радиочастотной абляции у пациентов с увеличенными нижними носовыми раковинами. В проспективное когортное исследование были включены пациенты, разделённые на две подгруппы: с МР и без него (другие формы аллергического/неаллергического ринита). Основными критериями оценки являлись жалобы пациентов, физикальный осмотр и опросники SNOT-22 и NOSE. Для группы МР дополнительно анализировалась возможность полного отказа от деконгестантов. Результаты показали, что 88,9% участников (N=90) отметили субъективное улучшение носового дыхания после хирургического воздействия. Все пациенты с МР полностью прекратили использование сосудосуживающих спреев. По данным опросника NOSE в группе МР зафиксировано статистически значимое улучшение качества жизни ($p=0,025$), тогда как по шкале SNOT-22 различия между группами оказались незначимыми ($p=0,1$). Данный метод можно рассматривать в качестве терапии пациентов, резистентных к консервативному лечению [134].

Исследование Caffier P.P. и соавт. (2008) посвящено оценке эффективности диодной лазерной редукции нижних носовых раковин у пациентов с неэффективностью фармакологического лечения МР. В проспективном исследовании участвовали 42 пациента, длительно применявших деконгестанты (в среднем 5 лет). Вмешательство проводилось амбулаторно под местной анестезией с использованием диодного лазера (830 нм) в режиме контактной коагуляции на область носовых раковин. Послеоперационное наблюдение через 1 неделю, 6 недель, 6 и 12 месяцев показало значительное улучшение назальной проходимости: субъективная оценка по визуальной аналоговой шкале выросла с 3 до 7 баллов ($p<0,001$), а данные риноманометрии продемонстрировали увеличение объёма вдоха с 250,4 до 413,9 см³/с ($p<0,001$). Осложнения при проведении манипуляции отсутствовали; 88% пациентов прекратили использование деконгестантов через 6 месяцев. Работа показала, что лазерная редукция нижних носовых раковин обеспечивает устойчивое восстановление носового дыхания [140].

В работе Resoragi G. и соавт. (2021) проанализированы результаты радиочастотной редукции у 113 пациентов с гипертрофией нижних носовых раковин различной этиологии, включая МР. Назальная цитология и субъективная оценка заложенности (по визуальной аналоговой шкале — VAS) проводились до и через 3 месяца после хирургического вмешательства. Через 3 месяца у 29,2% пациентов наблюдалось улучшение цитологической картины, преимущественно за счет снижения нейтрофильной инфильтрации при НАР [125].

При сравнении методов полупроводникового подслизистого лазерного воздействия с длиной волны 1,56 мкм и радиоволнового воздействия (4 МГц) на нижние носовые раковины

демонстрируют равнозначную клиническую эффективность при оценке отдалённых результатов лечения (через 1 год после манипуляции) у 60 пациентов, поделенных поровну на две группы в зависимости от способа воздействия (результаты исследования Свистушкина В.М. и соавт. (2021). По результатам SNOT ($p < 0,01$), применение лазерной технологии характеризуется менее выраженным послеоперационным воспалительным ответом и ускоренной регенерацией слизистой оболочки носовых раковин [36].

В исследовании Федина А. В. и соавт. (2018), в котором проводилась оценка сравнительной эффективности подслизистой радиоволновой вазотомии (аппарат Surgitron) и подслизистой вазотомии с резекцией и латеропексией нижних носовых раковин (шейверная система «Элепс») у 96 пациентов с МР, установлено, что вторая методика демонстрирует меньшую выраженность послеоперационных симптомов (обструкция, ринорея, отек, корки) и низкую частоту кровотечений, что подтверждает её преимущество, как более эффективного и щадящего хирургического подхода [38]. Однако, проведенное исследование не ставило задачу получения отдаленных результатов хирургического лечения.

В экспериментально-клиническом исследовании Большаковой Е. С. и соавт. (2022) была оценена эффективность лазерной редукции нижних носовых раковин (длина волны 1560 нм, мощность 7 Вт) у 40 пациентов с МР, использующих сосудосуживающие капли более 1 года. Экспериментальная часть, проведенная на моделях свиней и кроликов, подтвердила минимальное повреждающее действие выбранного лазерного режима на слизистую оболочку носа без деструкции хрящевой ткани. В клинической практике метод, выполняемый амбулаторно под местной анестезией, не вызвал интра- или послеоперационных осложнений (включая кровотечение), у всех пациентов отмечалось улучшение носового дыхания на 2–5-е сутки. При 12-месячном наблюдении полный отказ от деконгестантов достигнут у 92.5% пациентов, рецидив зависимости зафиксирован лишь у 7.5%. Данные о субъективных ощущениях (боль, сухость) в раннем послеоперационном периоде в работе не представлены [3].

Исследование Juto J.E. и соавт. (2014) посвящено оценке кинетической осцилляционной стимуляции как альтернативного консервативного метода. В исследовании участвовало 86 пациентов с МР, которые были разделены на 2 группы, получавшие воздействие механическими колебаниями 50 Гц или плацебо. Симптомы оценивались с помощью опросников и PNIIF в течение 14 дней. Результаты показали значительное снижение заложенности носа в группе кинетической стимуляции: медианный балл заложенности снизился с 2 до 1 по шкале от 0 до 3. Эффект сохранялся до 14-го дня, при этом, побочные реакции были минимальными (чихание, зуд, снижение чувствительности вокруг губ). Результаты работы выявили, что кинетическая осцилляционная стимуляция может использоваться для кратковременного уменьшения

симптомов медикаментозного ринита, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на стандартную терапию [112].

Таким образом, хирургическое лечение также позволяет уменьшить выраженность симптомов МР и отказаться от длительного применения деконгестантов, особенно при неэффективности консервативных подходов. Однако его применение ограничивают инвазивность, риск послеоперационных осложнений, необходимость специализированного оборудования и наличие восстановительного периода, поэтому актуальным остаётся поиск эффективных неинвазивных методов лечения.

В настоящее время наиболее актуальными являются исследования, направленные на поиск терапевтических стратегий, которые, в свою очередь, позволят минимизировать использование назальных деконгестантов за счет таргетного воздействия на звенья патогенеза МР и стимуляции регенераторных процессов мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа.

1.4. Перспективные лекарственные вещества для лечения медикаментозного ринита

По данным литературы, инГКС являются препаратами первой линии для лечения МР [83, 148]. Их действие направлено на подавление воспалительных и иммунных реакций в слизистой оболочке носа [149]. ИнГКС оказывают комплексное воздействие на патогенетические механизмы воспаления, сочетая геномные и негеномные эффекты. Геномный механизм реализуется через связывание препаратов с цитоплазматическими рецепторами, после чего комплекс перемещается в ядро клетки, модулируя транскрипцию генов. Это приводит к усилению синтеза противовоспалительных белков, таких как липокортины, и подавлению провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), что снижает интенсивность аллергических реакций. Параллельно негеномные эффекты, проявляющиеся уже в первые часы за счёт ингибирования высвобождения гистамина и лейкотриенов, уменьшают отёк тканей и сосудистую проницаемость [94].

Важным механизмом действия инГКС является подавление активности основных клеточных медиаторов патогенеза воспалительного процесса, ответственных за высвобождение провоспалительных агентов, таких как эозинофильных гранулоцитов, базофилов и тканевых базофилов. Кроме того, инГКС регулируют иммунный ответ, смещая баланс в сторону подавления Th2-лимфоцитов и снижения синтеза IgE [130]. Это способствует восстановлению барьерной функции слизистой оболочки полости носа, уменьшается экссудация плазмы, приводящая к устранению заложенности носового дыхания, и подавляется выработка муцинов, за счет чего снижается секреция слизи. Дополнительным преимуществом инГКС является их способность модулировать нейрогенные механизмы воспаления. Препараты снижают

гиперреактивность афферентных нервных окончаний к экзогенным и эндогенным стимулам (в частности, к гистамину), что приводит к существенному угнетению рефлекторных проявлений, например, зуда и чихания [91].

Клинический эффект инГКС может начинать проявляться уже в первые часы после применения (примерно через 5 часов), однако, формирование полного терапевтического ответа развивается постепенно и достигается при курсовом применении в течение нескольких дней [60].

Анализ литературы показал активное применение МФ в клинике для лечения различных заболеваний ЛОР органов, в том числе и для МР. Мометазона фурилат доказал свою фармакологическую активность при лечении аллергического ринита как в России, так и в мире, и является препаратом первой линии, что регламентировано в клинических рекомендациях [154, 155].

По сравнению с другими инГКС, МФ обладает высокой локальной активностью и более низкой системной биодоступностью за счёт высокой степени липофильности ($<0,01\%$), незначительного проникновения через кожу и быстрого метаболизма в печени [143]. Необходимо отметить, что препарат не проявляет существенного влияния на работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что, в свою очередь, минимизирует риски системных побочных эффектов даже при его длительном применении [121].

В работе Gross G.N. и соавт. (2019) МФ в монотерапии продемонстрировал значительное улучшение назальных симптомов сезонного аллергического ринита, включая снижение заложенности носа по результатам опросника на протяжении 14-дневного курса лечения. Среди побочных эффектов отмечались локальные реакции, такие как носовые кровотечения ($1,0\%$) и дискомфорт в носу ($1,4\%$), однако, их частота не превышала показатели плацебо [75]. МФ уменьшает симптомы персистирующего АР как при лёгком, так и при тяжёлом течении заболевания [120]. Indolfi C. и соавт. (2022) изучали действие МФ у детей с сезонным АР. После трёх недель лечения уменьшились выраженность назальных симптомов и признаки воспаления слизистой оболочки, улучшилось качество жизни, так как через месяц после завершения терапии показатели опросника качества жизни оставались лучше исходных [122]. Владимирова Т. Ю. и соавт. (2022) оценивали эффективность МФ у пациентов с персистирующим АР и поствирусной anosmией после перенесённой коронавирусной инфекции. В группе МФ статистически значимо уменьшились заложенность носа и ринорея; пациенты также отмечали улучшение обоняния. В контрольной группе, получавшей антигистаминные препараты, сохранялись нарушения сна [5].

Наряду с ринитами, МФ имеет большую доказательную базу при лечении риносинусита. В исследовании Schneider A.L. и соавт. (2022) авторы оценили влияние установки мометазоновых стентов у пациентов с хроническим риносинуситом с носовыми полипами на локальный уровень

цитокинов и клинические показатели через 6–12 месяцев после эндоскопической хирургии пазух. К группе со стентированием (n=33) отнесли лиц с изначально более высокими концентрациями IL-13 и эозинофильного катионного белка по сравнению с группой без стентирования (n=19), однако, при этом тяжесть заболевания перед операцией и получаемая впоследствии терапия были сходными. В ходе наблюдения в среднем через 8 месяцев после хирургии у пациентов, которым устанавливали мометазоновый стент, выявилось отчетливое снижение уровня IL-5 и IL-13, тогда как в группе без стентирования подобных изменений обнаружено не было [156]. В одногодичном исследовании Nagugor (2022) доказано улучшение назальных симптомов у 70 пациентов с хроническим риносинуситом при лечении МФ [96]. Проведенное двойное слепое рандомизированное исследование Jiramongkolchai P. и соавт. (2020) показало, что как назальный спрей МФ, так и ирригация раствором МФ дают улучшение симптомов у пациентов с хроническим риносинуситом без оперативных вмешательств в анамнезе. При этом, хотя тенденция указывает на более значимое улучшение при выполнении ирригационной терапии, статистически достоверного превосходства по оценкам SNOT-22 и эндоскопической картине достигнуто не было [136].

МФ также используют для лечения гипертрофии аденоидов у детей [45, 55]. Результаты исследования показали, что МФ улучшает назальную обструкцию и храп, также уменьшает объём аденоидной ткани ($p < 0,0001$) [68]. Систематический обзор и метаанализ Chohan A. и соавт. (2015) выявил, что применение назального спрея МФ у детей с гипертрофией аденоидов способствует значительному уменьшению заложенности носа, частоте возникновения среднего отита с выпотом, а также снижает размер аденоидов и улучшает качество жизни [148]. В ходе проспективного рандомизированного двойного слепого исследования у детей (2–12 лет) с 3–4 степенью гипертрофии аденоидов и двусторонним экссудативным средним отитом приём назального спрея МФ в течение шести месяцев продемонстрировал существенное улучшение слуха, более высокую частоту разрешения выпота в среднем ухе и статистически значимый рост показателей качества жизни по сравнению с плацебо (физиологический раствор). Общий вывод авторов указывает на то, что назальный спрей МФ может быть эффективным вариантом нехирургической терапии экссудативного среднего отита в сочетании с аденоидной гипертрофией [55].

В исследовании Liu W. и соавт. (2017) авторы проводили лечение 240 пациентам с аденоидной гипертрофией и многолетним аллергическим ринитом комбинированной терапией МФ и оксиметазолином. Результаты продемонстрировали выраженную терапевтическую эффективность и безопасность с быстрым началом действия. Однако, не было оценено долгосрочное действие лекарственного средства [59].

В литературе представлены данные экспериментальных исследований, оценивающих эффект МФ на состояние слизистой оболочки носовой полости при МР в условиях *in vivo*. В работе Tas A. и соавт. (2005) на модели МР морских свинок анализировались гистологические изменения после 14-дневного курса терапии назальным спреем МФ. Результаты выявили положительную динамику в виде регресса отека тканей, нормализации толщины эпителиального слоя, а также увеличения численности бокаловидных клеток. Параллельно зафиксировано накопление гликогена в стромальном компоненте и снижение активности фагоцитарных элементов, что косвенно указывает на противовоспалительный потенциал препарата [157]. Схожий эффект репарации слизистой носа описаны в исследовании Wang Y.N. и соавт. (2018), где двухнедельное применение аналогичной лекарственной формы МФ продемонстрировало восстановление гистоархитектоники носовой слизистой у животных экспериментальной группы с МР [162].

Таким образом, МФ применяют при воспалительных заболеваниях носа благодаря его противовоспалительному и противоаллергическому действию. Данное вещество также снижает миграционную активность клеток. Однако при длительном применении МФ возможны сухость и раздражение слизистой оболочки полости носа, а также носовые кровотечения [121, 143]. Такие реакции могут ухудшать переносимость лечения. Сочетание МФ с компонентами, поддерживающими увлажнение слизистой оболочки, заслуживает изучения как возможный способ уменьшить эти нежелательные проявления.

Особое внимание следует уделить способу доставки лекарственного средства в полость носа, слизистую оболочку которого выстилает мерцательный эпителий. В структуре эпителия реснитчатые клетки преобладают над бокаловидными, в соотношении 10:1. Секрет, который продуцируется бокаловидными клетками, состоит из муцина - высокогликозилированных протеинов, который за счет движения ресничек продвигается в проксимальном направлении [25]. Мукоцилиарный клиренс — это не только естественный процесс очищения дыхательных путей, но и препятствие, которое необходимо преодолеть при интраназальном способе доставки. Назальный спрей МФ выпускается в виде водной суспензии из-за плохой растворимости в воде. Как известно, низкая скорость растворения лекарственного средства в суспензии приводит к задержке начала действия, а интраназальное применение МФ приводит к довольно быстрой его элиминации из полости носа за счет мукоцилиарного клиренса (приблизительно через 15 мин) [89]. Для предотвращения быстрого высыхания препарата и обеспечения его пролонгированной экспозиции на слизистой оболочке полости носа и в области носоглотки целесообразна разработка подходов, направленных на повышение вязкости лекарственной формы непосредственно после введения (*in situ*). Применение традиционных высоковязких и вязко-

пластичных лекарственных форм (таких как гели и мазевые композиции) для интраназального введения ограничено их исходно высокой вязкостью, что затрудняет равномерное распределение по слизистой оболочке. Кроме того, высокая вязкость подобных форм осложняет точное дозирование, поскольку приводит к нестабильному объёму подаваемой дозы, нарушению воспроизводимости распыления и вариабельности количества препарата, поступающего на слизистую оболочку при каждом введении. Твёрдые мукоадгезивные формы также не могут рассматриваться в качестве оптимального решения для доставки препарата на слизистую носовой полости, так как способны вызывать ее раздражение и безусловно рефлекторное очищение [79].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных может свидетельствовать о том, что среди инГКС МФ является лучшим кандидатом на основное действующее вещество в разрабатываемой интраназальной лекарственной комбинации, который способен обеспечить комплексный фармакодинамический эффект, воздействуя на звенья патогенеза МР. Однако, в состав разрабатываемой оригинальной комбинации необходимы другие компоненты, которые бы обеспечивали пролонгированный эффект и нивелировали нежелательные эффекты МФ. С целью устранения нежелательных эффектов, связанных с сухостью слизистой оболочки полости носа при применении инГКС, и пролонгации действия ЛС целесообразно рассмотреть применение веществ, обладающих увлажняющими и мукоадгезивными свойствами.

Декспантенол является спиртовым аналогом пантотеновой кислоты (витамина В5), и, следовательно, провитамином В5. Он быстро окисляется в организме до пантотеновой кислоты, которая необходима для синтеза кофермента А, играющего ключевую роль в метаболизме жирных кислот, углеводов и белков [133]. Декспантенол проникает через кожу и слизистые оболочки, где превращается в пантотеновую кислоту. Эта кислота участвует в биосинтезе кофермента А, который необходим для множества ферментативных реакций. Кроме того, декспантенол улучшает гидратацию кожи, снижает трансэпидермальную потерю воды и способствует восстановлению её эластичности [152, 153]. Анализ ассортимента назальных спреев с декспантенолом («Аква Марис Плюс», «Тизин Пантенол», «Риностоп Двойная помощь», «Назик») показал, что количество Декспантенола в спреях составляет 0,5 г на 10 мл раствора [1].

В отношении слизистой оболочки полости носа действие декспантенола направлено на снижение отека, улучшение мукоцилиарного клиренса и защиту мерцательного эпителия. По результатам работы Mösges R. и соавт. (2017) комбинация декспантенола (5%) с ксилометазолином ускоряет восстановление слизистой оболочки полости носа при остром рините. Через 5 дней удалось купировать ринорею, заложенность носа. Улучшение симптомов острого ринита в группе комбинированной терапии наблюдалось у 47% пациентов в сравнении

с улучшением только У 1% в группе монотерапии деконгестантом [64]. Доказано, что декспантенол снижает цилиотоксичность других препаратов (например, бензалкония хлорида, часто применяемого в качестве вспомогательного вещества) и улучшает переносимость назальных деконгестантов [152]. Препараты с декспантенолом обладают мукоадгезивным действием, способствуют поддержанию нормальной функции ресничек эпителия, что важно для очищения носовой полости от загрязнений и патогенов [103].

Еще одним увлажняющим веществом, заслуживающим внимания, является гиалуроновая кислота. Данный линейный гликозаминогликан, образованный повторяющимися дисахаридными звеньями N-ацетил-d-глюкозамина и d-глюкуроновой кислоты, встречается практически у всех позвоночных, в том числе и у человека. Данное вещество задействовано во множестве фундаментальных процессов — от клеточной сигнализации и репарации ран до тканевой регенерации, морфогенеза, формирования межклеточного матрикса и патологических изменений [100]. При этом она обладает целым рядом уникальных свойств, среди которых биосовместимость, биоразлагаемость, мукоадгезивный эффект, вязкость. Благодаря указанным выше свойствам, гиалуроновая кислота может рассматриваться как перспективная система доставки лекарственных веществ. В настоящее время гиалуроновая кислота широко применяется в терапии онкологических, офтальмологических, пульмонологических и ортопедических заболеваний, а также с большой частотой применяется в ринологии, урологии и косметологии [48, 99]. В практике ЛОР врачей гиалуроновая кислота применяется для лечения хронического синусита, полипоза, АР, острого риносинусита и синдрома пустого носа. Она помогает улучшить мукоцилиарный клиренс, уменьшить воспаление и ускорить заживление слизистой оболочки после операций [44]. Систематический обзор выявил тот факт, что гиалуроновая кислота снижает частоту образования спаек после эндоскопической хирургии пазух. Она имеет высокий профиль безопасности и хорошо переносится пациентами [98]. Метаанализ 11 исследований с участием 825 пациентов показал, что гиалуроновая кислота улучшает носовое дыхание, уменьшает ринорею и снижает воспаление слизистой оболочки полости носа по результатам динамики эндоскопических показателей, риноманометрии и времени мукоцилиарного клиренса [77].

В исследовании Gelardi M. и соавт. (2013), включавшем 78 пациентов с аллергическим и неаллергическим ринитом, на фоне стандартной терапии (включающей назальный МФ и пероральный дезлоратадин) сравнивали дополнительное применение гиалуроната натрия (в виде назального спрея) с физиологическим раствором. Результаты показали, что у пациентов, получавших гиалуронат натрия, существенно снижалось количество нейтрофилов по результатам цитологии, а также наблюдалось улучшение таких симптомов, как чихание, ринорея

и заложенность носа. Кроме того, при эндоскопии отмечалось уменьшение выделений. Авторы проведенной работы сделали вывод, что гиалуронат натрия способен усиливать эффективность базовой терапии, оказывая дополнительное противовоспалительное действие и улучшая состояние слизистой оболочки полости носа [88].

Для местной терапии заболеваний слизистой оболочки полости носа, сопровождающихся её повреждением и сухостью, может использоваться и метилурацил, который является синтетическим производным пиримидина и обладает репаративными свойствами. В работе Лопатина А. С. и соавт. (2012) метилурациловая мазь упоминается как один из вариантов местной терапии/ухода за слизистой оболочкой полости носа в послеоперационном периоде при реконструктивных вмешательствах на перегородке носа. Однако, дизайн ориентирован на хирургическое вмешательство, а не на ринит, а метилурацил не оценивается как самостоятельный фактор эффективности [17]. В работе Баранова К. К. и соавт. (2025) пациентам с острым наружным отитом и фурункулом носа применялась местно комбинированная мазь с хлорамфениколом и метилурацилом, терапия которой сопровождалась клиническим улучшением и довольно хорошей переносимостью, так как только у 1,4 % пациентов наблюдалось жжение в месте нанесения мази [7].

В качестве регенеративно-увлажняющих компонентов может быть рассмотрен глицерол. В работе L. Deschuytere и соавт. (2025) описана серия клинических наблюдений, в которых ежедневное локальное нанесение глицерола на слизистую оболочку носа у пациентов с атрофическим ринитом приводило к улучшению вентиляции и уменьшению образования корок за счёт сохранения увлажнения и улучшения смазки слизистой. Через 6 недель наблюдения отмечено уменьшение выраженности назальных симптомов. Однако небольшая выборка, отсутствие рандомизации и контрольной группы не позволяют уверенно оценить эффект лечения и распространить полученные результаты на другие формы ринита [66]. В обзоре W. Alabsi и соавт. (2022) глицерин рассматривается как увлажняющий компонент жидких интраназальных препаратов. Его используют для уменьшения сухости слизистой оболочки, но это свойство само по себе не подтверждает эффективность при конкретной форме ринита. Для оценки его вклада в результаты терапии необходимы дополнительные клинические исследования [129].

На основе литературных данных можно отметить, что среди вышеперечисленных веществ декспантенол и ГК являются наиболее подходящими увлажняющими компонентами для интраназального спрея с основным действующим веществом МФ, поскольку они обладают доказанными увлажняющими и репаративными свойствами, хорошо растворимы в водных системах и совместимы с жидкими лекарственными формами, тогда как метилурацил преимущественно выпускается в виде мазей, а глицерин, несмотря на гигроскопичность, не

оказывает самостоятельного репаративного действия на слизистую оболочку и в высоких концентрациях может вызывать ощущение липкости и дискомфорта.

Включение декспантенола в состав спрея направлено на восстановление эпителия, повреждённого при длительном применении деконгестантов. Его регенеративный потенциал гармонично сочетается с увлажняющими свойствами гиалуроновой кислоты, которая, помимо оптимизации мукоцилиарного клиренса, также участвует в процессе восстановления поврежденных тканей.

В заключении необходимо указать, что анализ современных подходов к фармакотерапии МР показал направленность существующих методов лечения либо на подавление воспалительного компонента заболевания с помощью инГКС, либо на симптоматическое увлажнение и восстановление слизистой оболочки полости носа. Но, учитывая комплексный характер патогенеза МР, включающего не только воспалительные изменения, но и сосудистую дисрегуляцию, нарушение структуры и целостности эпителия слизистой оболочки полости носа, особенно после длительного применения деконгестантов, патогенетически обоснованной является разработка оригинальной комбинированной интраназальной лекарственной формы, обладающей не только противовоспалительным эффектом, но и увлажняющим, мукоадгезивным и репаративным действием, что требуется в реальной клинической практике.

Таким образом, в качестве компонентов оригинальной интраназальной комбинации могут рассматриваться МФ, декспантенол, гиалуроновая кислота и гипромеллоза, фармакологические и биофармацевтические свойства которых уже давно изучены и известны. Однако, до настоящего времени не проводилось какого-либо комплексного фармакологического изучения комбинированной лекарственной формы вышеуказанных веществ. Учитывая противовоспалительное, репаративное, увлажняющее и мукоадгезивное действие компонентов, входящих в состав лекарственной комбинации, можно предположить ее положительный фармакодинамический эффект при МР, причем продленного действия за счет мукоадгезии при минимальном риске развития нежелательных лекарственных реакций. Вышеуказанные факты определили целесообразность настоящей работы не только для научного обоснования состава оригинальной интраназальной комбинации, но и для ее комплексного исследования с целью подтверждения биофармацевтических свойств и фармакологических эффектов на модели МР, обуславливающих эффективность и безопасность препарата, что может стать основой для дальнейшей трансляции полученных данных в клиническую практику.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках междисциплинарного исследования на стыке клинической медицины (кафедра болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского), кафедры фармакологии Института фармации им. А. П. Нелюбина Сеченовского Университета и прикладной фармацевтической технологии, что позволило реализовать переход от теоретического обоснования состава к созданию готовой лекарственной формы. Разработка состава и технологические этапы получения оригинальной комбинации для интраназального введения реализованы совместно со специалистами в области фармацевтической технологии на базе кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина. Экспериментальная часть работы выполнена на базе Центра доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета.

Получено разрешение локального этического комитета Сеченовского Университета на проведение работы - выписка из протокола заседания №17–24 от 04.07.2024 года.

2.1. Биофармацевтические исследования разработанной оригинальной комбинации

Объектом исследования послужила оригинальная лекарственная комбинация для интраназального введения, представляющая собой раствор. Все субстанции, входящие в его состав, имели сертификацию GMP.

Для оценки качества интраназальных спреев как лекарственной формы изучались физико-химические и технологические показатели, включая: внешний вид, pH раствора, плотность, однородность состава, характеристики дозирующего устройства (количество холостых нажатий), степень эвакуации препарата из флакона, параметры факела распыла (в том числе статический отпечаток), а также общее количество доз во флаконе. Оценку внешнего вида проводили визуально на соответствие требованиям однородности и отсутствия механических включений; значение pH определяли потенциометрическим методом с использованием калиброванного pH-метра, плотность — пикнометрическим методом, а однородность состава — по равномерности распределения компонентов в серии образцов.

Дополнительно для разработанной композиции, с учётом её фармацевтических особенностей, оценивалась мукоадгезивная активность как показатель, характеризующий способность препарата удерживаться на поверхности слизистой оболочки и обеспечивать пролонгированное действие. Качество выхода спрея из упаковки (степень эвакуации) определяется путем предварительного взвешивания пустой спрей-упаковки, упаковки с содержимым и упаковки с остатком лекарственного композиционного состава, который

осаждается на стенках флакона и в дозирующем устройстве при извлечении из упаковки. Качество выхода спрея из упаковки (степень эвакуации) определяется по формуле (1):

$$X = \frac{q - (q_2 - q_3)}{q} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где $q = q_1 - q_3$ – масса нетто лекарственного композиционного состава в упаковке, г;

q_1 – масса всей упаковки с содержимым, г;

q_2 – масса упаковки с остатком лекарственного композиционного состава, г;

q_3 – масса пустой упаковки, г.

Количество холостых нажатий определяли до начала выхода содержимого спрея из упаковки путем нескольких нажатий на актуатор (головку) спрея. Количество холостых нажатий до начала выхода спрея из упаковки не должно превышать 5–7 раз.

Статический отпечаток факела распыла спрея. При распылении вещества на плоскость образуется статический отпечаток факела распыления, чаще всего кольцевой формы (Рисунок 1).

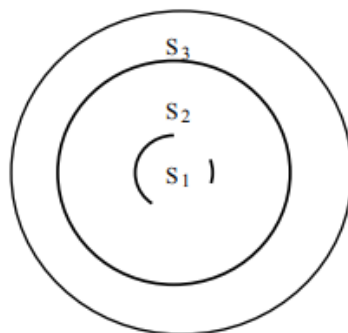


Рисунок 1 – Статический отпечаток факела распыла

Статический отпечаток имеет три зоны: S_1 – площадь внутреннего плотного участка, состоящего из крупных частиц, S_2 – полезную, или рабочую площадь, состоящую из мелкого тумана частиц спрея, S_3 – площадь внешней зоны разброса частиц. При хорошем распылении препарата статический отпечаток имеет наименьший диаметр плотного участка, наибольшую площадь рабочей зоны и наименьший разброс во внешней зоне. По статическому отпечатку факела распыла можно установить правильность подбора оптимальной спрей композиции. Статический отпечаток удовлетворительного качества получается, когда S_1 стремится к нулю, а $S_2 \geq S_3$. Для определения статического отпечатка факела распыла исследуемый спрей устанавливается на подставку, перпендикулярно которой располагается экран. На экран закрепляют фильтровальную бумагу, на которую наносится статический отпечаток факела распыла испытуемых образцов спрея.

Мукоадгезию на муциновой модели определяли двумя способами: по скорости стекания на плоскости и величине силы отрыва (Рисунок 2). В качестве сравнения использовали следующие растворы: 1 (плацебо) - буферный раствор с pH 6,8 и 2 – раствор сравнения без гипромеллозы.

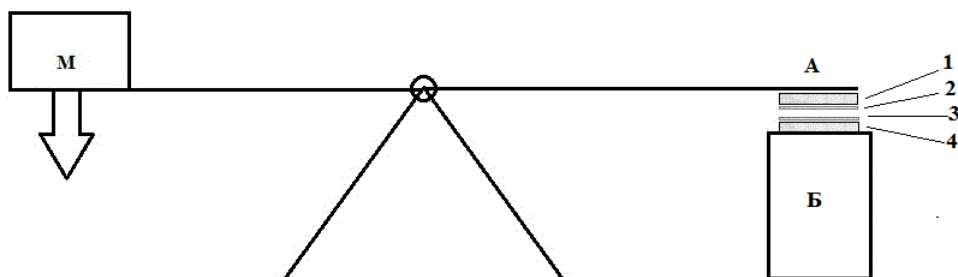


Рисунок 2 – Принципиальная схема рычажного механизма для определения мукоадгезии лекарственных форм методом на отрыв *in vitro*

Измерение мукоадгезивных свойств определяли по скорости стекания по плоскости [2, 61]. На мембрану из боросиликатного стекловолокна с плотностью 125 г/м² (AND, Япония) размером 70 x 100 мм пропитывали 5 % раствором муцина, что соответствует физиологической норме его содержания в слизи и помещали на плоскость стеклянной пластины, неподвижно закрепленной под углом 45° относительно горизонтальной поверхности. Слой геля муцина был около 0,1 мм, толщину которого определяли микрометром GRIFF МКЦ 25 (Россия). Измерение осуществляли при температуре 20±1 °С и 37±1 °С. При помощи аппликатора отбирали 1 мл оригинальной композиции и наносили на верхний край прикреплённой к стеклянной пластине мембраны. Время ее стекания фиксировали с помощью секундомера. Величину мукоадгезии выражали в единицах скорости стекания образца раствора полимера, средней из пяти последовательных измерений (мм/с) [118].

Оценку мукоадгезии проводили также по силе отрыва на подложке, предварительно обработанной водным раствором муцина свиного желудка (тип Пс) с содержанием связанной салициловой кислоты 0,5% (SIGMA, Sigma-Aldrich, США, кат. номер М 2378).

Оценку силы отрыва проводили при температуре 20±1°С с использованием рычажного механизма. К нижней стороне подвижной части рычага (А) с закрепленной на нем стеклянной пластиной (1) и к неподвижной пластине (4), закрепленной на столешнице Б, прикреплялся в качестве подложки нетканый материал спанбонд (SPANLAB, Россия). На поверхность неподвижной пластины (4) наносился 20% (массо-объемная концентрация) водный раствор муцина свиного желудка типа Пс (3), на нижнюю часть пластины (1) – испытуемый образец массой 1,0 г (2), равномерно распределенный по площади рабочей поверхности (1820 мм²) пластины (1) с помощью шпателя. На второе плечо рычага помещался груз (М). Сила отрыва

рассчитывалась как произведение массы груза, при которой верхний рычаг (А) с закрепленной пластиной (1) отрывался от пластины (4), закрепленной на столешнице (Б), на ускорение свободного падения ($g = 9,81 \text{ м/с}^2$).

Для назальных лекарственных форм важной характеристикой является осмотическая активность, которая может привести к обезвоживанию слизистой оболочки, ощущениям дискомфорта и потери увлажняющих свойств.

Осмотическую активность состава оценивали методом диализа через полупроницаемую мембрану. Для исследования использовали диализную плёнку OrDial D14b с размером пор 12–14 кДа (OrangeScientific, Бельгия), предварительно замоченную в фосфатном буфере в течение 15 минут. Навеску исследуемого образца массой 2,0 г помещали в диализный блок на мембрану, после чего блок устанавливали в сосуд с очищенной водой (уровень жидкости 2–3 мм) и термостатировали при температуре $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 часов.

В контрольные точки эксперимента (0; 1 и 24 часа) диализный блок взвешивали с точностью до 0,01 г. Изменение массы блока отражало количество поглощённой или отданной жидкости и использовалось для гравиметрической оценки осмотической активности исследуемого состава.

Исследуемую оригинальную комбинацию применяли в виде лабораторно приготовленного раствора, который хранили в герметично закрытых флаконах из тёмного стекла при температуре 4–8 $^\circ\text{C}$ в защищённом от света месте; после вскрытия раствор использовали не более 7 суток при соблюдении условий асептики. Перед введением образцы доводили до комнатной температуры, а условия хранения и применения раствора соответствовали Правилам надлежащей лабораторной практики ЕАЭС и требованиям Государственной фармакопеи РФ.

2.2. Изучение специфической фармакологической активности оригинальной комбинации

2.2.1. Выбор животных для проведения эксперимента и условия их содержания

Согласно литературному обзору, для экспериментальных работ в ринологии используются лабораторные животные из отряда грызунов (крысы, мыши, морские свинки) [62], а также кролики.

Кролики являются одними из наиболее часто используемых видов лабораторных животных в экспериментальных исследованиях, проводимых на полости носа и околоносовых пазухах [57, 73, 148]. Кролики были выбраны в качестве экспериментальной модели благодаря относительно крупному размеру полости носа, удобному для стандартизованных интраназальных манипуляций, а также благодаря морфофункциональному сходству слизистой оболочки полости

носа с человеком, включая развитую систему носовых раковин, выраженный мукоцилиарный эпителий [26, 31, 47, 62].

Расчет необходимого для статистической обработки данных количества животных в каждой группе определен в соответствии с правилом «3R», и соответствует «ресурсному уравнению» по Mead (2):

$$E = N - T, \quad (2)$$

где E- ошибка степени свободы df (от 10–20);

N- общее количество животных;

T- число групп [10].

Правило «3R» (или «три R») — это международно-признанная концепция этического обращения с лабораторными животными, направленная на снижение страданий животных и минимизацию их использования в научных исследованиях.

В исследовании эффективности было использовано 5 экспериментальных групп. При общем количестве животных $N = 20$ значение ошибки степени свободы составило $E = 10$, что находится в рекомендуемом диапазоне 10–20. Значение $E = 10$ находится на нижней границе рекомендуемого диапазона, что отражает минимально достаточную численность животных с учётом биоэтического принципа 3R и необходимости ограничения использования лабораторных животных в доклиническом эксперименте.

В соответствии с проведенным расчётом каждая экспериментальная группа была сформирована по 3 кролика ($n=3$), что позволило соблюсти необходимый диапазон степеней свободы и обеспечить достаточную статистическую мощность при обработке полученных данных.

Все животные содержались в Центральном виварии Сеченовского университета согласно ГОСТу 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (дата введения 01.07.2016 г.), а также ГОСТу 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (дата введения 01.07.2016 г.).

Все процедуры, которым подвергались лабораторные животные, были заранее согласованы с ветеринарным специалистом, ответственным за виварий, и выполнялись аспирантом под непосредственным наблюдением и руководством научного руководителя.

Кролики, отобранные для эксперимента, содержались индивидуально, по одному животному в клетке. В качестве рациона использовали сухие гранулы в количестве 100–150 г в сутки, а также свежие овощи и фрукты. Свежесть корма контролировали ежедневно, продукты

заменяли для предотвращения порчи и микробной контаминации. Животные имели постоянный доступ к чистой питьевой воде. Условия содержания были организованы с минимизацией стрессовых факторов, включая избыточный шум, резкие колебания температуры, сквозняки и чрезмерно яркое освещение. Ежедневное наблюдение за состоянием животных осуществляли специалисты, прошедшие обучение по уходу за лабораторными кроликами.

2.2.2. Дизайн эксперимента. Техника проведения манипуляций

Эксперимент по оценке специфической фармакологической активности оригинальной интраназальной комбинации был проведён на кроликах породы Советская шиншилла. Дизайн исследования включал два последовательных этапа: первый этап — создание и гистологическая верификация экспериментальной модели МР; второй этап — оценка фармакологической эффективности на сформированной модели оригинальной комбинации и её отдельных активных компонентов (фармакологическая валидация).

Для индукции МР у 15 лабораторных кроликов проводили интраназальное введение 0,1 % раствора ксилометазолина. Отдельно была группа из здоровых животных (3 кролика) в качестве группы контроля. Перед каждой манипуляцией животное фиксировали вручную в положении сидя или с легкой дорсальной флексией головы для обеспечения визуального контроля наружных носовых ходов. Введение осуществляли с помощью калиброванного микродозатора с одноразовыми пластиковыми наконечниками, которые вводили в преддверие носового хода на глубину не более 3–5 мм, после чего медленно выдавливали с помощью рассчитанного объема раствор (Рисунок 3).

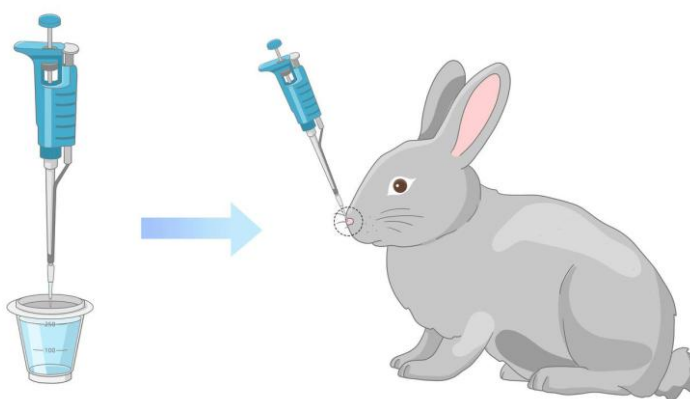


Рисунок 3 – Схематическое изображение процедуры введения препарата

Препарат вводили в объеме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 14 суток. Выбор ксилометазолина был обусловлен его принадлежностью к местным назальным

деконгестантам и его клиническое применение в практике врачей-оториноларингологов. Длительность моделирования в течение 14 суток была выбрана с учётом литературных данных, согласно которым повторное применение местных сосудосуживающих средств в течение 2 недель и более сопровождается формированием морфологических изменений слизистой оболочки, сопоставимых с МР [157].

Для подтверждения формирования модели на 15-е сутки эксперимента 3 кролика из числа животных, подвергавшихся введению ксилометазолина, были случайным образом отобраны и подвергнуты эвтаназии с последующим забором слизистой оболочки полости носа для гистологического исследования (Таблица 2).

Критериями морфологической оценки служили выраженность десквамации многорядного реснитчатого эпителия, степень воспалительной клеточной инфильтрации слизистой оболочки полости носа и состояние сосудистого русла, включая расширение и полнокровие сосудов. Указанные признаки рассматривались как основные гистологические маркеры повреждения слизистой оболочки при МР и гистологической верификации модели.

Таблица 2 – Распределение животных на экспериментальные группы

Группа	Кол-во животных	Доза	Индукция	Курс введения
«Мометазона фуруат»	3	0,05%	0,1% раствор ксилометазолина, в течение 14 дней	14 дней
«Декспантенол»	3	5%		
«Комбинация»	3	0,05%+5%		
«Без лечения»	3	0,9% NaCl		
«Здоровые»	3	0,9% NaCl	0,9% NaCl	

После гистологического подтверждения формирования модели ринита оставшиеся 12 кроликов были распределены на 4 экспериментальные группы по 3 животных в каждой. В группе «Без лечения» после завершения индукции МР животным не вводили исследуемые препараты; данная группа использовалась для оценки возможности самостоятельного восстановления слизистой оболочки после прекращения воздействия деконгестанта. В группе «Мометазона фуруат» животным вводили 0,05 % раствор МФ. В группе «Декспантенол» животным вводили 5 % раствор декспантенола. В группе «Комбинация» животным вводили оригинальную лекарственную комбинацию, включавшую МФ 0,05 %, декспантенол 5 %, гиалуроновую кислоту 0,5 % и гипромеллозу 0,5 %. Все ЛС вводили в объёме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 14 суток. В качестве интактного контроля были выбраны 3 кролика, которым не проводили интраназальное введение ксилометазолина и исследуемых препаратов. Данная группа

была обозначена как «Здоровые» и использовалась для сопоставления нормальной гистологической структуры и функционального состояния слизистой оболочки полости носа. Дизайн экспериментальной работы представлен на Рисунке 4.

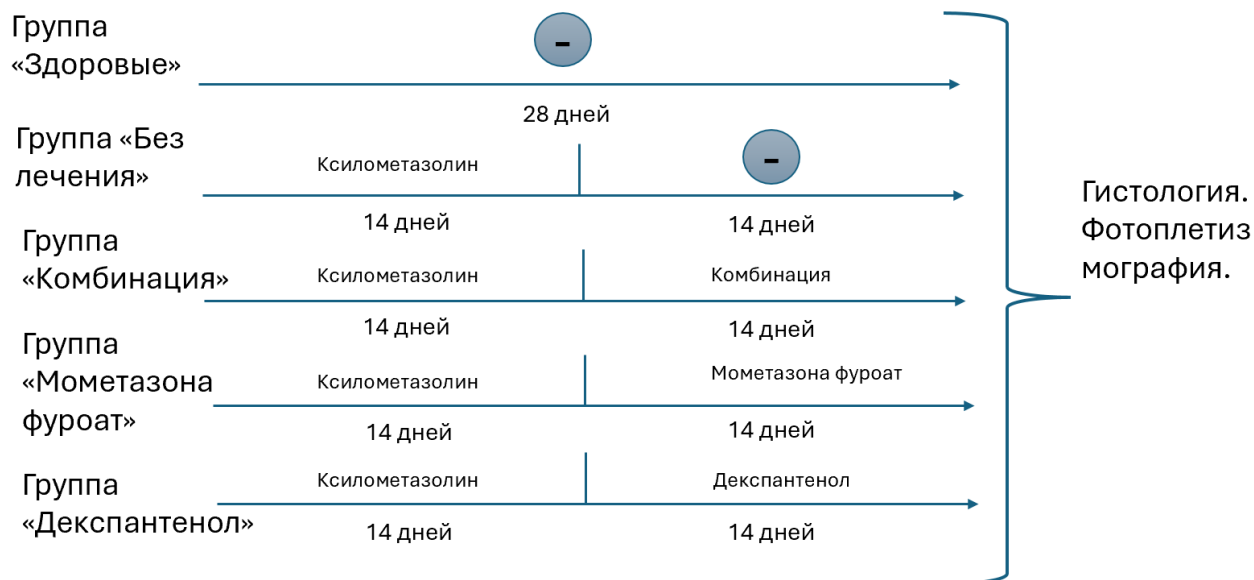


Рисунок 4 – Этапы экспериментальной части по изучению эффективности

2.2.3. Метод оценки результатов: гистологический анализ

По завершении эксперимента животные были эвтаназированы путем передозировки комбинации тилетамина/золазепама 40 мг/кг внутривенно в сочетании с ксилазином 10 мг/кг внутривенно в соответствии с нормативными правилами [34]. Для изучения структурных гистологических изменений проводили забор биоматериала носовой полости с прилегающими костными и мягкоткаными структурами.

Полученный биоматериал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. Для приготовления гистологических препаратов материал декальцинировали в 10 % растворе муравьиной кислоты в течение 14 суток, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин, после чего изготавливали сагиттальные срезы толщиной 2–4 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Патоморфологическую оценку серийных срезов проводили методом световой микроскопии при увеличении $\times 200$ – $\times 400$ с анализом состояния эпителия, воспалительной инфильтрации, отёка стромы и сосудистых изменений; результаты фиксировали в виде текстового описания, микрофотографий. Для качественной оценки патоморфологических изменений слизистой оболочки полости носа применяли адаптированную бальную шкалу, основанную на классической методике [11, 34]. Система

оценки включала анализ целостности эпителия, выраженности сосудистой реакции и степени воспалительной инфильтрации [109, 114].

2.2.4. Метод оценки результатов: фотоплетизмография

Для количественной оценки кровенаполнения слизистой оболочки полости носа использовали ФПГ— неинвазивный метод анализа микроциркуляции, основанный на регистрации изменений оптических свойств тканей, связанных с пульсовыми колебаниями кровотока. Метод основан на поглощении гемоглобином света зелёного спектра, вследствие чего изменение объёма циркулирующей крови в слизистой оболочке формирует периодический фотоплетизмографический сигнал, отражающий сосудистую реактивность микроциркуляторного русла [65]. Выбор зеленого спектра светового излучения обусловлен его оптимальным поглощением гемоглобином, что повышает точность регистрации пульсовых волн [43].

Для проведения исследований использовался специализированный аппаратно-программный комплекс, разработанный в рамках государственного задания НТИЦ УП РАН (FFNS-2025–0008). Получен патент на полезную модель «Эндоскопическое устройство для неинвазивного мониторинга характеристик кровотока слизистых оболочек» (№240874). Ключевой компонент устройства- миниатюрный жесткий эндоскоп диаметром 2 мм (ООО «НПП СиМТ», Россия), оснащенный волоконно-оптической подсветкой для визуализации глубоких отделов носовой полости. Изображение исследуемой области формировалось оптической системой эндоскопа и заоккулярным объективом с фокусным расстоянием 50 мм (AB-OM-50, ООО «НПП СиМТ», Россия) и проецировалось на светочувствительный сенсор цифровой цветной видеокамеры (The Imaging Source DFK 33UX273, Германия; разрядность АЦП — 12 бит; размер пикселя — 3,45×3,45 мкм; разрешение — 1440×1080 пикселей).

Перед процедурой животных анестезировали внутримышечным введением тилетамина/золазепама 15 мг/кг и ксилазина 1–2 мг/кг, после достижения седации фиксировали в латеральном положении, затем эндоскоп стандартизировано вводили в правый носовой ход до контакта со слизистой оболочкой без избыточного давления, выбирая одинаковую по локализации зону анализа и стабилизируя положение прибора для минимизации дыхательных и позиционных помех. Выбор правого носового хода был стандартизирован для всех животных с целью исключения межсторонней вариабельности (Рисунок 5).

Для оценки кровенаполнения и сосудистой реактивности слизистой оболочки применяли провокационный тест с локальным охлаждением. Исследование проводили на 15-е и 29-е сутки эксперимента во всех исследуемых группах животных. В каждой группе регистрацию ФПГ

выполняли до воздействия и после аппликации охлаждённого раствора сразу и через 5 минут. В качестве стимула использовали 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, охлаждённого до 4 ± 1 °С, который наносили на слизистую оболочку через шприц, позиционированный у конца эндоскопа.



Рисунок 5 – Схематическое изображение процедуры фотоплетизмографии: а) – общая схема экспериментальной установки, б) – общая схема устройства зонда, в) – схематическое изображение дистальной части зонда, г) этап проведения эксперимента

Для оценки кровотока разработан алгоритм, анализирующий динамику изменения интенсивности пикселей изображений сосудов слизистой, включающий предварительную обработку (повышение резкости, удаление шума) и частотно-временной анализ для выделения микроциркуляторных процессов на фоне артефактов.

Алгоритм начинается с выделения зелёного канала (G) из RGB-изображений благодаря пику поглощения гемоглобина, затем вручную выбирается область интереса, после чего вычисляется средняя интенсивность пикселей для перехода к одномерному временному ряду. Ключевым этапом является частотный анализ с использованием преобразования Фурье. Границы диапазона выбраны с учётом частоты сердечных сокращений кроликов, составляющей 2–5 Гц [142]. Обработка изображений включает масштабирование интенсивности, сглаживание по Гауссу ($\sigma = 20$) и стабилизацию с помощью алгоритма GeFolki для компенсации искажений. Постоянную составляющую ФПГ-сигнала удаляют, вычитая среднее значение за 5 секунд. Затем выполняют преобразование Фурье, выделяют в спектре диапазон 1–7 Гц и восстанавливают отфильтрованный сигнал с помощью обратного преобразования [69].

Для количественной оценки амплитуды ФПГ-сигнала рассчитывают стандартное отклонение интенсивности каждого пикселя во времени. Полученные значения используют для оценки перфузии и визуализации сосудистого рисунка (Рисунок 6).

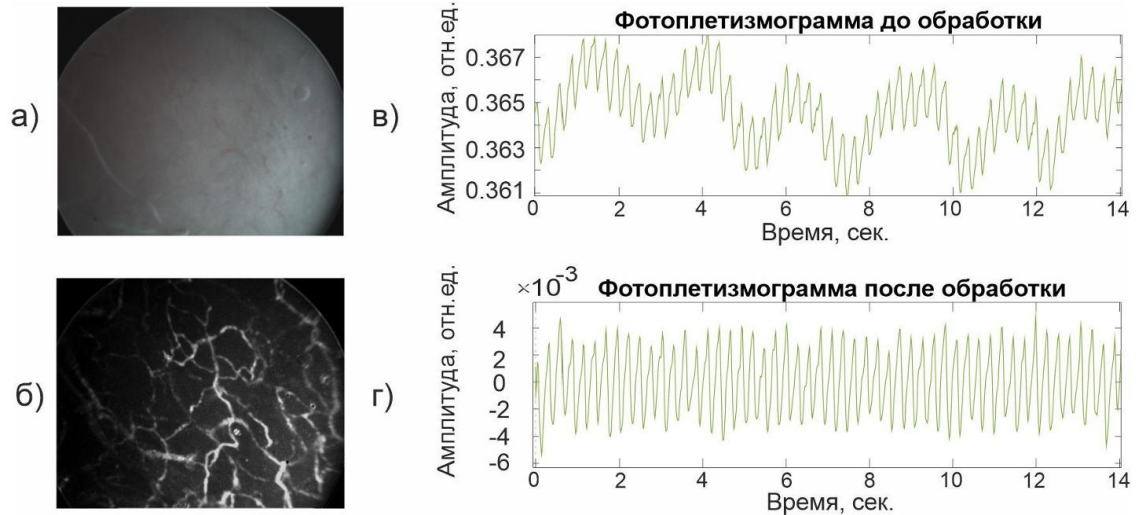


Рисунок 6 – Пример результатов обработки изображений ФПГ: а – исходное изображение исследуемой области; б – изображение исследуемой области после применения алгоритма обработки; в – ФПГ сигнал, зарегистрированный до обработки; г – ФПГ-сигнал, зарегистрированный после обработки по данному алгоритму

Анализ данных включал расчёт отношения амплитуды колебаний ФПГ сигнала после охлаждения к исходной амплитуде (индекс R), с последующим усреднением трёх повторных измерений для каждого животного.

R0 — это амплитуда колебаний до провокации/ Амплитуда колебаний сразу после провокации. R5 — это амплитуда колебаний до провокации/ Амплитуда колебаний через 5 минут провокации.

Использование высокочастотной съемки и спектрального анализа позволило минимизировать погрешности, связанные с артефактами, вызванными дыханием и движением животных, что позволило повысить достоверность полученных результатов.

Сбор и первичный статистический анализ экспериментальных данных выполнялись с помощью программы MS Excel (Microsoft, 2021) и служили основным инструментом для организации массива информации в структурированные таблицы. Для всех количественных показателей рассчитывалось групповое среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) с использованием пакета анализа данных Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000, 32-разрядная). Показатели ФПГ с учётом малой численности групп представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Межгрупповые сравнения выполнены с использованием непараметрических критериев. Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 27.0 с использованием t-критерия Стьюдента, учитывая порог значимости $p < 0,05$.

Методология ФПГ исследования предполагала сопоставление функциональных параметров сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа с данными микроскопического анализа гистологических срезов.

2.3. Изучение безопасности оригинальной комбинации

2.3.1. Выбор животных для проведения эксперимента и условия содержания

В рамках доклинического исследования хронической токсичности оригинальной комбинированной лекарственной формы для интраназального применения использовали лабораторных животных — аутбредных крыс линии Wistar обоего пола.

Планирование и проведение эксперимента осуществлялись в соответствии с международными принципами 3R. Общее количество животных составило 80 особей (40 самцов и 40 самок) массой 180–200 г и возрастом 7–8 недель на момент включения в эксперимент. Количество животных было минимизировано до уровня, обеспечивающего статистическую значимость результатов. Выбор данного вида животных обусловлен их высокой чувствительностью к воздействию лекарственных веществ, воспроизводимостью физиологических и токсикологических реакций, а также соответствием требованиям действующих нормативных документов, регламентирующих проведение доклинических исследований лекарственных средств.

Животные после поступления в виварий проходили обязательный период карантина и акклиматизации продолжительностью 7 суток. В течение данного периода осуществлялся ежедневный клинический осмотр животных с целью оценки их общего состояния и исключения особей с признаками заболеваний или отклонений.

Животные содержались в клетках с индивидуальной вентиляцией системы размером 420×240×240 мм, по 5 особей в клетке. Параметры микроклимата поддерживали в стандартных пределах: температура 20–24 °С, относительная влажность 45–65 %, световой режим 12/12 часов. В качестве подстила использовали древесную стружку мягких лиственных пород; замену подстила и санитарную обработку клеток проводили в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Животные получали полнорационный гранулированный корм для лабораторных животных и имели доступ к воде, соответствующей санитарным требованиям.

2.3.2. Дизайн эксперимента

Эксперимент осуществлялся в условиях вивария Центра доклинических исследований Сеченовского Университета с соблюдением требований надлежащей лабораторной практики (GLP) и действующих нормативных документов, включая ГОСТ 33216–2014 и международные рекомендации по содержанию лабораторных животных. Доклиническое исследование хронической токсичности оригинальной комбинированной лекарственной формы для

интраназального применения было выполнено по классической схеме исследования токсичности при многократном введении с оценкой как токсических и отсроченных эффектов [34].

Продолжительность основного экспериментального периода составила 28 суток ежедневного интраназального введения исследуемого препарата, после чего был предусмотрен восстановительный (реверсионный) период длительностью 14 суток для оценки обратимости возможных изменений.

Животные были рандомизированы и распределены на экспериментальные и контрольные группы с учетом пола и массы тела. Формирование групп проводилось таким образом, чтобы обеспечить сопоставимость исходных параметров между группами.

В исследовании были сформированы следующие группы:

1. Контрольная группа — животные, получавшие плацебо (0,9% раствор натрия хлорида) интраназально в объеме 800 мкл;
2. Экспериментальные группы, получавшие исследуемый препарат в различных дозировках: низкая доза — 50 мкл; средняя доза — 200 мкл; высокая доза — 800 мкл.

Введение препарата осуществлялось интраназально ежедневно с использованием автоматических дозаторов с одноразовыми наконечниками, что обеспечивало точность дозирования и воспроизводимость процедуры.

На 29-е сутки эксперимента половину животных из каждой группы — по 5 самцов и 5 самок — выводили из эксперимента путем эвтаназии в CO₂-камере, соблюдая этические нормы. У этих животных проводили забор крови для гематологического, биохимического исследований, коагулограммы, забор костного мозга для оценки миелограммы, а также выполняли некропсию с макроскопическим анализом внутренних органов. После макроскопического осмотра отбирали органы и ткани для последующего гистологического исследования.

Оставшиеся животные каждой группы (по 5 самцов и 5 самок) после завершения 28-дневного периода введения не получали исследуемый препарат или контрольный раствор и находились под наблюдением в течение 14 суток восстановительного периода.

Все процедуры выполнялись по стандартным протоколам в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований А. Н. Миронова и рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. N 33 "О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований" [32, 34].

Таким образом, дизайн исследования включал как оценку кумулятивного токсического воздействия при курсовом применении, так и анализ динамики восстановления физиологических показателей после прекращения введения препарата. Дизайн представлен на Рисунке 7.

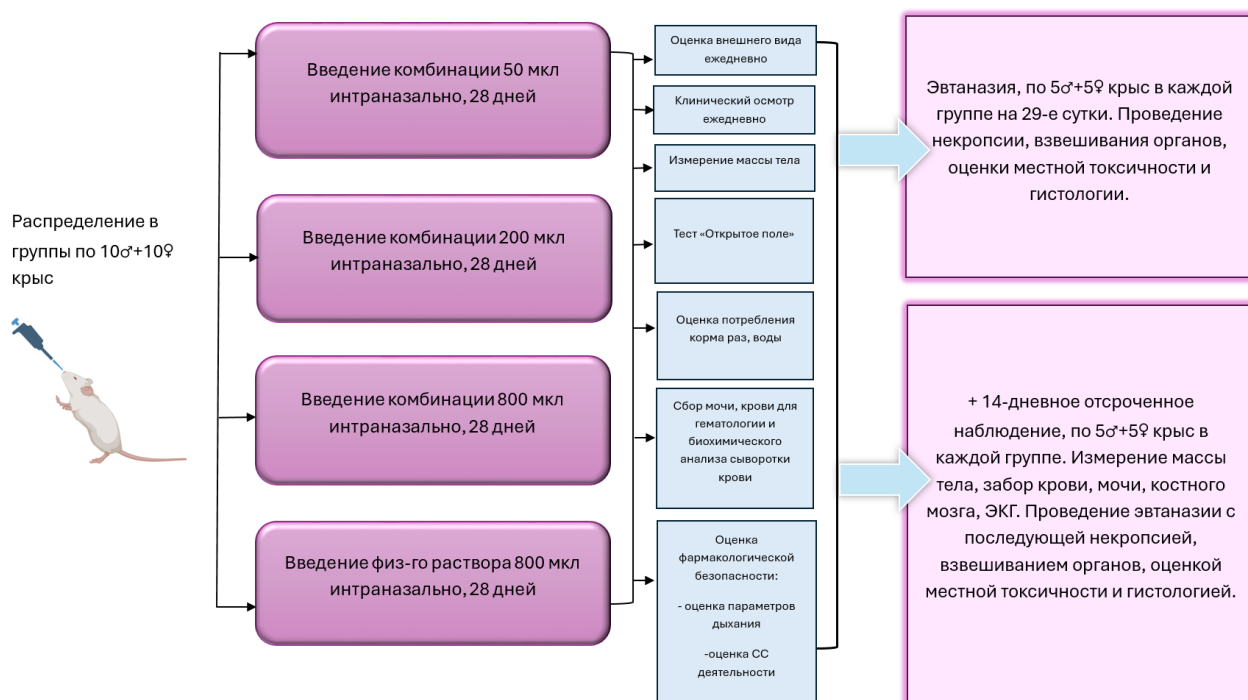


Рисунок 7 – Схематическое изображение дизайна эксперимента по изучению токсичности оригинальной комбинации ЛС

2.3.3. Проводимые наблюдения и измерения в ходе эксперимента

Ежедневный мониторинг общего состояния крыс включал визуальную оценку внешнего вида и клинических признаков. В ходе наблюдений на протяжении 28/42 дней фиксировались параметры активности, особенности двигательных функций, а также характеристики физиологического статуса: упитанность, состояние шерстного покрова, состояние глаз, состояние ушных раковин, состояние зубов и состояние конечностей. Потребление корма и воды оценивали в рамках ежедневного клинического наблюдения по сохранности аппетита, доступности корма и воды, а также отсутствию признаков отказа от пищи или нарушения питьевого поведения. Количественный индивидуальный учёт потребления корма и воды не проводился, поскольку указанные показатели использовались как часть общей клинической оценки состояния животных, а не как самостоятельные количественные конечные точки исследования. Массу тела животных регистрировали до начала введения, а затем на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки периода введения. Взвешивание массы тела выполняли с использованием весов Massa-k BK-3000.1 (Россия). Первичные данные по массе тела фиксировали в рабочих листах исследования и использовали для расчёта динамики массы тела и индекса прироста массы. Сравнительный анализ массы тела проводили отдельно для самцов и самок.

Для оценки функционального состояния центральной нервной системы проводили поведенческий тест в установке «Открытое поле» на 28-е и 42-е сутки эксперимента (Рисунок 8).

Исследование выполняли с использованием установки «Открытое поле для крыс», круглой формы, белого цвета, производитель OpenScience.

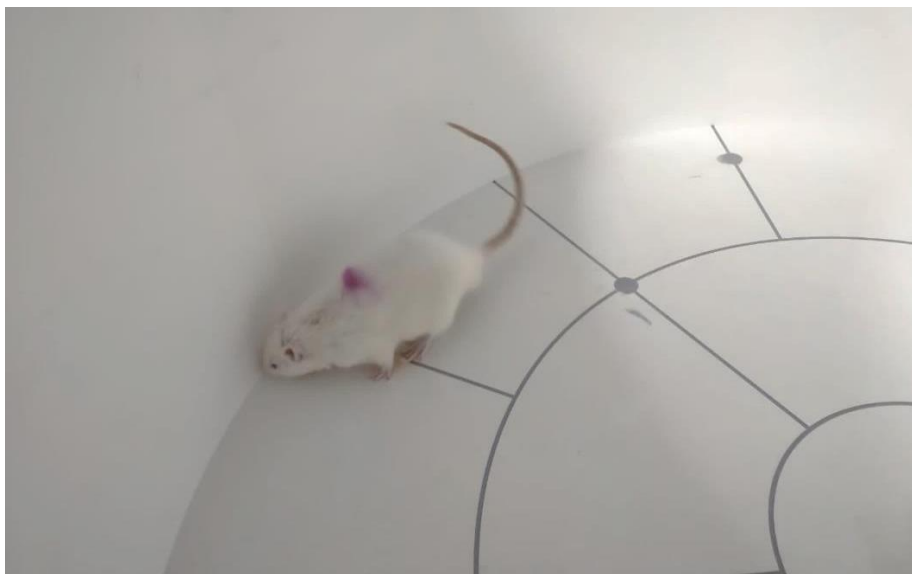


Рисунок 8 – Тест «Открытое поле»

Для лабораторного обследования на 28 и 42 сутки от начала эксперимента у животных был произведен забор мочи, а на 29 и 43 сутки – забор крови и костного мозга.

Для сбора мочи использовали метаболические клетки для крыс DXL-D 3W. Образцы мочи анализировали на автоматическом анализаторе мочи URiSCAN-strip RAM.CX2, производитель Юнимед, Россия, с использованием тест-полосок URISCAN 11 strip / Check-strip II.

Забор крови для гематологического анализа отбирали из сердца. Для гематологического анализа использовали цельную кровь, которую собирали в микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф» объёмом 1,5 мл Sarstedt, кат. №72.690.001 с 3,8 % раствором натрия цитрата. Гематологические показатели определяли с использованием автоматического гематологического анализатора Гемалайт 1280, Dixon, Россия. Анализ крови для оценки системы гемостаза проводили с использованием коагулометра АПГ4-03-Пх, ГК ЭМКО, Россия. Биохимические исследования сыворотки крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Erba Mannheim XL-100, ERBA Mannheim с использованием стандартных наборов реагентов производства ERBA Mannheim.

Дифференцированный подсчёт клеточных элементов костного мозга выполняли методом световой микроскопии с использованием иммерсионного объектива при увеличении $\times 100$. Подсчитывали не менее 500 клеток на одно стекло. При анализе учитывали все клеточные элементы, встречающиеся в поле зрения, включая клетки эритроцитарного и лейкоцитарного ростков, ретикулоэндотелиальные клетки, мегакариоциты и другие элементы костномозгового пунктата.

Помимо процентного соотношения клеточных элементов, для оценки мазков костномозгового пункта рассчитывали лейко-эритробластический индекс. Данный подход обеспечивает высокую точность морфологического анализа костного мозга и позволяет выявить ранние признаки миелотоксичности, обусловленные нарушением пролиферации клеток-предшественников.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводили регистрацию электрокардиограммы (Рисунок 9). Исследование выполняли с использованием беспроводной системы регистрации и анализа ЭКГ животных «Физиобелт» производства ООО «Нейроботикс», Россия.

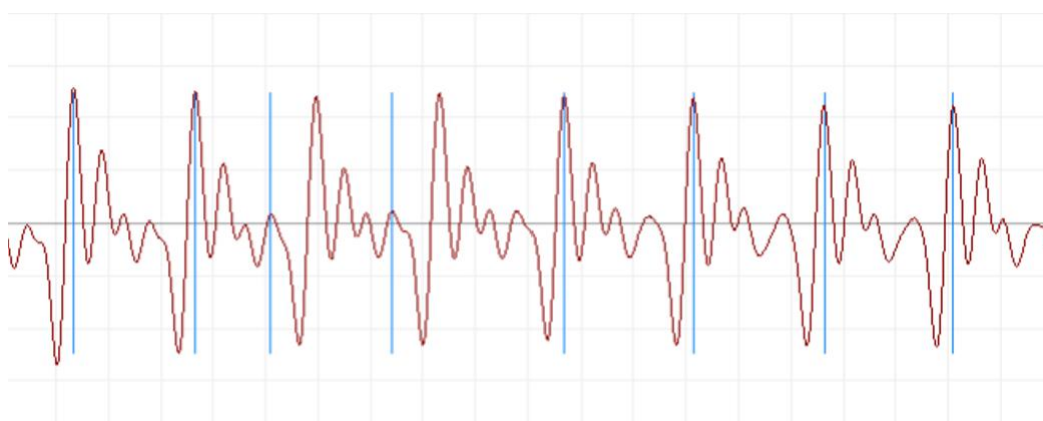


Рисунок 9 – Пример нормальной электрокардиограммы у крыс

По завершении эксперимента животных подвергали эвтаназии в соответствии с этическими нормами. Процедура некропсии включала макроскопический осмотр внутренних органов в месте их прижизненного расположения для выявления патологических изменений. Оценивали форму, размеры, цвет, консистенцию, состояние капсулы, поверхности и разреза органов, наличие очаговых изменений, кровоизлияний, отёка, признаков воспаления, некроза, спаек или иных патологических изменений. Объектами макроскопического и органомерического исследований были: головной мозг, сердце, легкие, печень, селезенка, почки, надпочечники, тимус и гонады. Для оценки местнораздражающего действия вне зависимости от наличия визуальных признаков патологии проводили гистологическое исследование слизистой оболочки полости носа. В носовых ходах анализировали целостность эпителия, наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, эрозий, некроза, отёка, сосудистой реакции и признаков местного раздражения. Окрашенные срезы заключали под покровные стекла на автоматическом приборе Leica CV5030 (Германия). Световую микроскопию выполняли на биологическом микроскопе Leica DM2000. Микрофотографии получали с использованием цифровой камеры фирмы TourCam UCMOS03100KPA. Анализ проводили при увеличении $\times 200$ и $\times 400$.

Для всех количественных показателей рассчитывалось групповое среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) с использованием пакета анализа данных Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000, 32-разрядная). Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 27.0. Для количественных показателей рассчитывали описательные статистики: среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), а также показатели вариабельности в зависимости от характера распределения данных и объёма выборки. Проверку распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка, что является предпочтительным подходом при малых выборках.

С учётом ограниченного числа животных в группах и невозможности во всех случаях подтвердить нормальность распределения для межгрупповых сравнений применяли преимущественно непараметрические методы статистического анализа. Для оценки различий между несколькими независимыми группами использовали критерий Краскела–Уоллиса. Если тест Краскела–Уоллиса выявлял статистически значимые различия между группами, то дополнительно использовался критерий Даннета для уточнения результатов. Отдельно анализировались данные для самцов и самок. Достоверность различия считалась значимой при уровне $p < 0,05$, что обозначалось символом «*».

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Научное обоснование состава оригинальной комбинации для консервативного лечения медикаментозного ринита

Разработанная оригинальная комбинация представляет жидкую лекарственную форму (раствор), содержащую активные и вспомогательные компоненты, предназначенную для интраназального введения в виде спрея. Для введения препарата использовали флакон-распылитель, оснащённый механическим дозирующим насосом, обеспечивающим формирование аэрозольного факела при нажатии. Флакон был изготовлен из темного стекла, снабжён погружной трубкой и распылительной насадкой (насос-дозатор), обеспечивающей подачу фиксированного объёма раствора за одно нажатие.

В экспериментальных исследованиях на животных препарат применяли в виде раствора без использования дозирующего устройства путём прямого интраназального введения в заданном объёме, что учитывалось при интерпретации полученных результатов.

Полный состав научно обоснованного интраназального мукоадгезивного спрея представлен в Таблице 3. Концентрации мометазона фууроата 0,05% и декспантенола 5% были выбраны на основании фармакологической обоснованности локального интраназального применения: для МФ- с учётом концентраций, используемых в зарегистрированных интраназальных лекарственных формах, для декспантенола- с учётом необходимости реализации местного репаративного действия на повреждённую слизистую оболочку полости носа.

Таблица 3 – Состав исследуемого назального мукоадгезивного спрея

Компоненты	Характеристика
Мометазона фууроат (ФС.2.1.0512)	0,05 %
Декспантенол (ОФС.1.3.0001)	5%
Гиалуроновая кислота (ФС.2.1.0683)	0,5%
Гипромеллоза (ФС.2.1.0085)	0,5%
ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (ОФС.1.3.0001)	0,025%
Фосфатный буфер (ОФС.1.3.0003)	до pH 6,8
Вода очищенная	до 100

Для оценки дозовой нагрузки компонентов оригинальной комбинации был выполнен пересчет содержания каждого вещества на разовый и суточный объем введения. В эксперименте препарат вводили интраназально в объеме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки, что соответствовало 400 мкл за одно введение и 800 мкл в сутки.

При концентрации МФ 0,05% его содержание составляло 0,5 мг/мл; соответственно, доза на одну ноздрю составляла 100 мкг, разовая суммарная доза при введении в обе ноздри - 200 мкг, суточная доза - 400 мкг. Для декспантенола 5% содержание составляло 50 мг/мл, что соответствовало 10 мг на одну ноздрю, 20 мг за одно введение и 40 мг/сут. Для гиалуроновой кислоты 0,5% и гипромеллозы 0,5% содержание каждого компонента составляло 5 мг/мл, что соответствовало 1 мг на одну ноздрю, 2 мг за одно введение и 4 мг/сут для каждого вещества.

Для контроля pH использовались стандарт-титры для приготовления рабочих этанолов буферных растворов калий дигидрофосфата (KH_2PO_4) и натрий гидрофосфата (Na_2HPO_4) pH 6.86 2 и 3 разрядов модификации СТ-12-4 (производитель: ООО «ЭКРОСХИМ»).

Таким образом, расчетная суточная доза МФ в эксперименте составила 400 мкг/сут, что не превышает диапазон суточных доз, применяемых для зарегистрированных интраназальных лекарственных форм мометазона фуората при выраженной патологии слизистой оболочки полости носа [22]. Результаты оценки качества спрея приведены в Таблице 4 ($M \pm SD$), при 5 повторных измерений образцов оригинальной комбинации.

Таблица 4 – Показатели качества разработанного интраназального спрея

Наименование показателя	Характеристика
Внешний вид раствора	Раствор представляет собой прозрачную жидкость
pH раствора	$7,2 \pm 0,3$
Плотность раствора, г/см ³	$1,1245 \pm 0,0047$
Масса одной дозы, г	$0,13 \pm 0,01$
Количество доз во флаконе	230
Качество выхода спрея из флакона (Степень эвакуации), %	$99,1 \pm 1,5$
Количество холостых нажатий до начала выхода спрея из флакона	$5,0 \pm 0,87$

Как видно из Таблицы 5, представленной ниже, отпечатки факела разработанной комбинации имеет выраженную внутреннюю зону, высокую концентрацию аэрозольных частиц в рабочей зоне и низкий разброс частиц во внешнюю зону.

По результатам проведённых исследований следует сделать вывод о том, что данный статический отпечаток факела распыла максимально приближен к оптимальному значению.

Таблица 5 – Соотношение зон в факелах распыла модельного спрея

Диаметр факела распыла, см	Соотношение площади зон, %		
	Внутренней	Рабочей	Зоны разброса
10-12	6,7-8,3	78,4-80,8	10,5-12,3

Как видно из Таблицы 6 (средний показатель $\pm SN$, при 5 повторных измерений образцов оригинальной комбинации), раствор плацебо не обладает мукоадгезивными свойствами. Скорость стекания исследуемого раствора оригинальной комбинации и раствора плацебо практически не отличается. Однако, сила отрыва исследуемого раствора больше, чем у плацебо, что свидетельствует о мукоадгезивных свойствах исследуемого препарата. Гипромеллоза обеспечивает необходимую вязкость среды в количестве 0,05 г на 10 мл раствора.

Таблица 6 – Определение показателей мукоадгезии

Показатель Состав	Мукоадгезия	
	Силе отрыва, Н	Скорость стекания, мм/мин
Раствор плацебо (буферный раствор с pH 6,8)	0	0
Раствор сравнения без гипромеллозы (плацебо)	10,0 $\pm$ 1,9	19,5 $\pm$ 3,5
Исследуемый раствор оригинальной комбинации	18,2 $\pm$ 1,7	20,6 $\pm$ 3,5

Для оценки осмотической активности разработанной оригинальной лекарственной комбинации был проведён эксперимент, основанный на изучении изменения массы образца в процессе диализа. Зависимость массы навески от времени диализа использовалась в качестве

интегрального показателя осмотической активности исследуемого состава. Полученные результаты представлены на Графике 1.

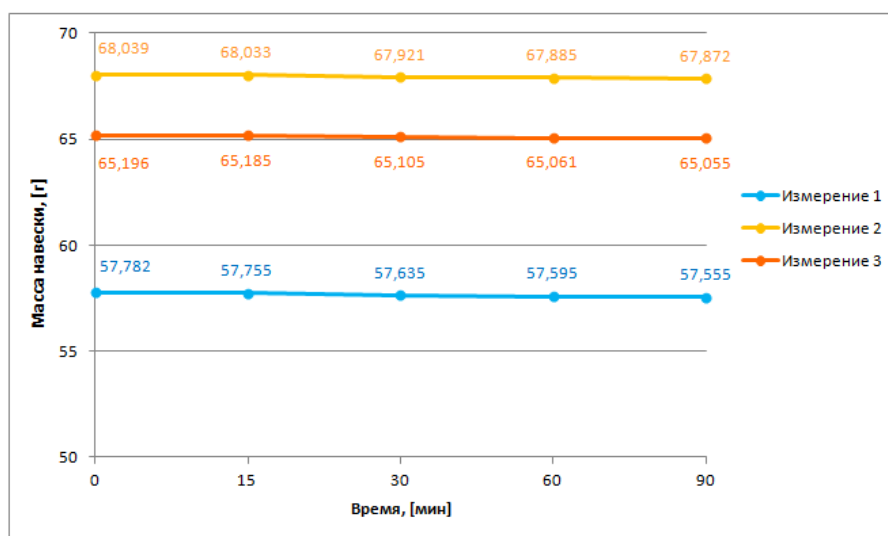


График 1 – Графическая зависимость массы навески состава от времени диализа

Как видно из полученных данных, масса навески уменьшилась в среднем на 0,1783 г. Снижение массы образца свидетельствует о переходе компонентов состава в диализную среду, что указывает на наличие осмотической активности системы.

Вместе с тем низкая интенсивность изменения массы свидетельствует о слабовыраженной осмотической активности исследуемого состава, которой можно пренебречь с практической точки зрения. Это указывает на отсутствие значимого осмотического градиента, способного вызывать задержку жидкости в области контакта со слизистой оболочкой.

В результате проведенного комплексного исследования установлено, что разработанная оригинальная лекарственная комбинация для интраназального применения соответствует исходно предъявляемым физико-химическим и технологическим требованиям, включая показатели однородности, стабильности, воспроизводимости дозирования, параметров распыления, а также оптимальные характеристики вязкости и осмотической активности.

Дополнительно показано, что оригинальная комбинация обладает выраженными мукоадгезивными свойствами, которые являются ключевым фактором, обеспечивающим увеличение времени контакта препарата с объектом нанесения; в случае нанесения на слизистую оболочку полости носа - снижение скорости мукоцилиарного клиренса и, как следствие, пролонгированное действие.

Полученные результаты также подтверждают соответствие разработанной лекарственной формы требованиям, изложенным в Рекомендации Коллегии Евразийской экономической

комиссии от 07 сентября 2018 г. № 17 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов».

3.2. Результаты разработки и гистологической валидации/гистологического анализа разработанной модели медикаментозного ринита

После завершения эксперимента все животные каждой экспериментальной подгруппы (по 3 животных) подвергались эвтаназии, после чего выделяли и проводили забор структур слизистой оболочки носовой полости для гистологического исследования, включая фрагменты слизистой оболочки нижних и средних носовых раковин, а также прилежащие участки перегородки носа, которые использовались для последующего гистологического исследования.

В группе контроля «Здоровые» у каждого животного была идентичная гистологическая картина. Результаты выявили, что в данной группе носовая полость была покрыта однослойным многорядным реснитчатым эпителием, состоящим из четырёх типов клеток (реснитчатых столбчатых, нереснитчатых столбчатых, бокаловидных и базальных). Собственная пластинка слизистой оболочки полости носа представляет хорошо васкуляризированный соединительнотканый слой, содержащий серозные железы и бокаловидные клетки, которые обеспечивают секреторную функцию (Рисунок 10).

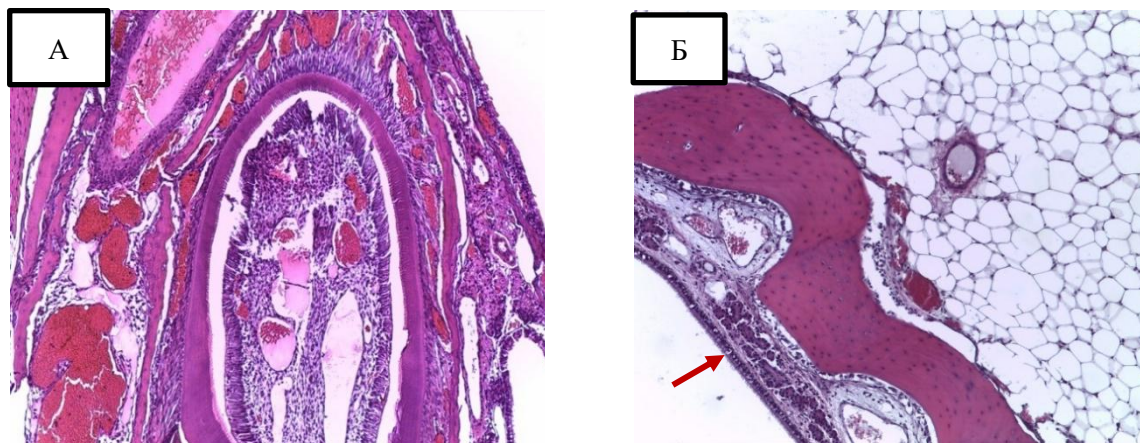


Рисунок 10 – Микропрепарат слизистой оболочки носовой полости в группе «Здоровые»: А– фронтальный срез; Б– сагиттальный срез. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение светового микроскопа $\times 200$. $\uparrow$ указан нормальный эпителий слизистой оболочки полости носа

По прошествии двух недель от начала введения животным 0,1 % ксилометазолина в группе «Модель МР» выявлены гистологические изменения в слизистой оболочке носовой полости, характеризующиеся значительной десквамацией реснитчатого эпителия, инфильтрацией воспалительными клетками и начальным фиброзом. Зафиксировано существенное отторжение эпителиальных клеток с поверхностей, что сопровождается явной редукцией бокаловидных

клеток в очаговых участках, в которых наблюдается значительное повышение доли нейтральных муцинов на фоне одновременного уменьшения кислых, что свидетельствует о перераспределении секреторной активности клеток. Более того, тканевой сосудистый компонент демонстрирует умеренное увеличение не только числа, но и размеров кровеносных сосудов, что отражает усиление местной васкулярной реакции. Данные дегенеративные изменения слизистой оболочки полости носа представлены на Рисунке 11 и могут свидетельствовать о развитии МР, так как сопоставимы с литературными данными. Необходимо отметить, что у каждого животного в данной группе была одинаковая гистологическая картина.

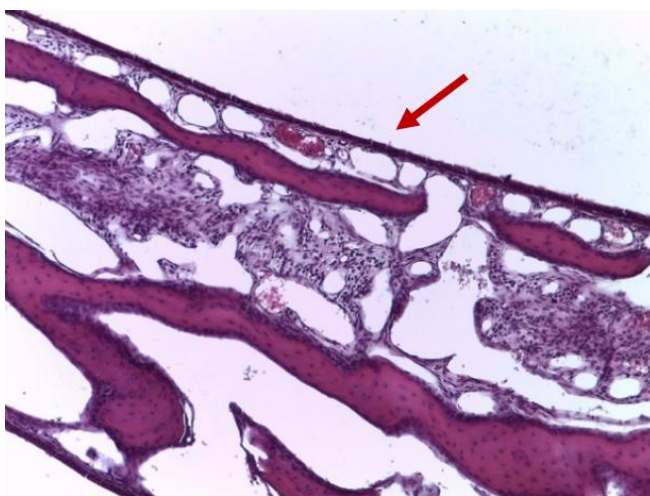


Рисунок 11 – Микропрепарат слизистой оболочки носовой полости в группе «Модель МР». Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение светового микроскопа $\times 200$. ↑ указан дистрофические явления эпителия слизистой оболочки полости носа

3.3. Результаты гистологического исследования слизистой оболочки полости носа при применении оригинальной комбинации на модели медикаментозного ринита

В группе «МР без лечения», где после индукции МР не проводилось никакого лечения, на всем протяжении эксперимента у всех животных сохранялись выраженные патологические признаки, такие как: значительная дистрофия однослойного многорядного реснитчатого эпителия с начальной дегенерацией клеток, выраженное отторжение клеток и редукция бокаловидных клеток в очаговых участках. При микроскопическом исследовании отмечено образование рубцовой ткани, усиленная активность фибробластов, проявившаяся начальными признаками фиброза (Рисунок 12). У каждого животного данной группы наблюдалась идентичная гистологическая картина.

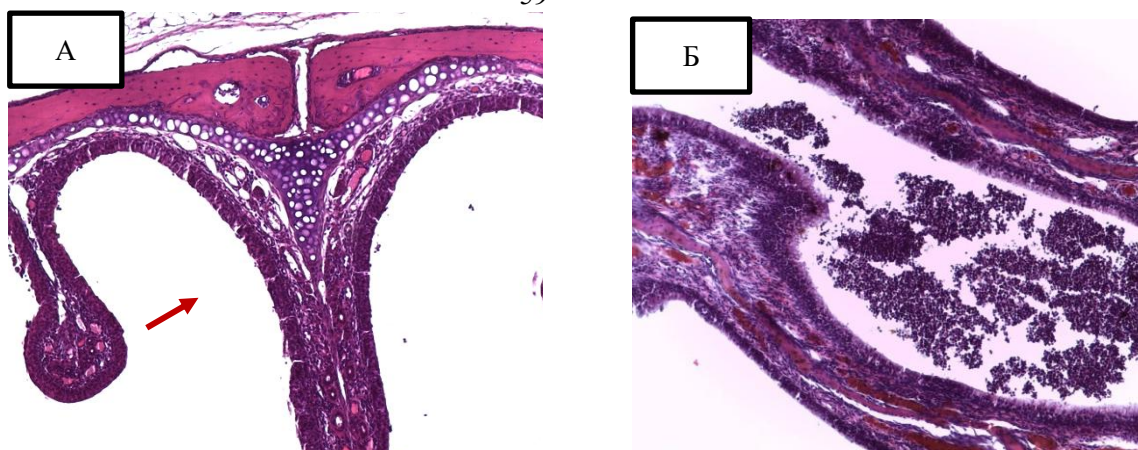


Рисунок 12 – Микропрепарат слизистой оболочки носовой полости в группе «МР без лечения»: А– фронтальный срез; Б– сагиттальный срез. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение светового микроскопа $\times 200$. $\uparrow$ указана десквамация эпителия слизистой оболочки полости носа

В группе «Декспантенол» оценивали фармакологическую коррекцию экспериментального МР при интраназальном применении 5 % раствора декспантенола. Препарат вводили в объёме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 14 суток после предварительного 14-суточного моделирования медикаментозного ринита 0,1 % раствором ксилометазолина. Гистологическая картина слизистой оболочки полости носа у животных данной группы представлена на Рисунке 13.

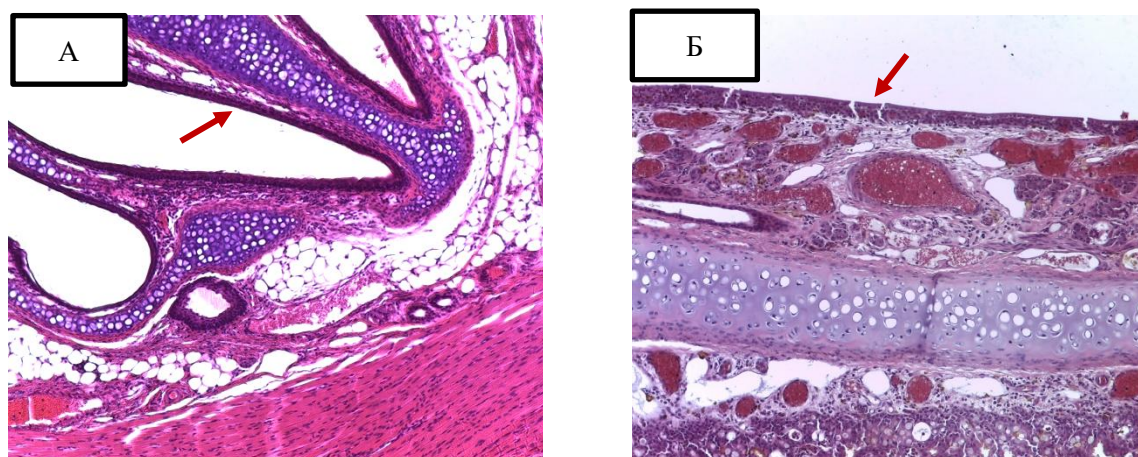


Рисунок 13 – Микропрепарат слизистой оболочки носовой полости в группе «Декспантенол»: А– фронтальный срез; Б– сагиттальный срез. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение светового микроскопа $\times 200$. $\uparrow$ указана десквамация эпителия слизистой оболочки полости носа

У всех 3 кроликов группы «Декспантенол» были зарегистрированы однотипные морфологические изменения, свидетельствующие о частичном восстановлении структуры слизистой оболочки полости носа. При микроскопическом исследовании сохранялись умеренно выраженные реактивные изменения эпителиального слоя, очаговые дистрофические изменения

реснитчатого эпителия, а также умеренное увеличение числа и диаметра кровеносных сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки. При этом выраженность повреждения эпителия была меньше, чем в группе «МР без лечения» (Рисунок 12). Однако, необходимо отметить, что гистоархитектоника слизистой оболочки полости носа полностью не соответствовала картине, характерной для здоровых животных (Рисунок 10).

В группе «Мометазона фуроат» оценивали фармакологическую коррекцию экспериментального МР при интраназальном применении 0,05 % раствора МФ. Препарат вводили в объёме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 14 суток. Гистологическая картина была идентичной у всех животных данной группы и представлена на Рисунке 14.

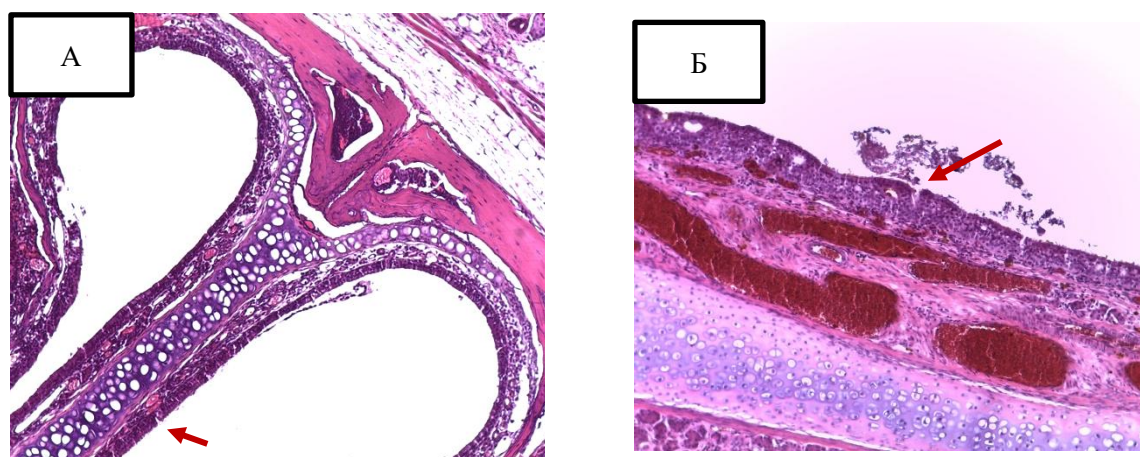


Рисунок 14 – Микропрепарат слизистой оболочки носовой полости в группе «Мометазона фуроат»: А– фронтальный срез; Б– сагиттальный срез. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение светового микроскопа $\times 200$. ↑ указана десквамация эпителия слизистой оболочки полости носа

У животных группы «Мометазона фуроат» отмечалась более благоприятная морфологическая картина по сравнению с группами «МР без лечения» и «Декспантенол». При микроскопическом исследовании выявлено частичное восстановление структуры многорядного реснитчатого эпителия, снижение выраженности десквамации эпителиальных клеток и уменьшение дистрофических изменений. Сохранялись лишь слабо выраженные реактивные изменения эпителиального слоя, при этом признаки повреждения слизистой оболочки были менее выражены, чем при применении 5 % раствора декспантенола в аналогичном режиме введения. Проведённый анализ также показал уменьшение сосудистой реакции в собственной пластинке слизистой оболочки полости носа, что проявлялось снижением выраженности сосудистой гиперемии. Полученные данные могут свидетельствовать о выраженном противовоспалительном действии МФ. Вместе с тем, несмотря на положительную морфологическую динамику, полное восстановление гистоархитектоники слизистой оболочки до уровня интактных животных в данной группе не достигалось.

Наиболее выраженные признаки морфологического восстановления слизистой оболочки полости носа были зарегистрированы в группе «Комбинация». В данной группе животным после 14-суточного моделирования медикаментозного ринита вводили оригинальную лекарственную комбинацию, включавшую 0,05 % МФ и 5 % декспантенол в качестве активных компонентов, а также 0,5 % гиалуроновую кислоту и 0,5 % гипромеллозу в качестве вспомогательных веществ. Препарат вводили интраназально в объёме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 14 суток.

Гистологическая картина слизистой оболочки полости носа у животных группы «Комбинация» представлена на Рисунке 15. У всех 3 кроликов данной группы отмечалась наиболее благоприятная морфологическая картина по сравнению с группами «МР без лечения», «Декспантенол» и «Мометазона фуроат». При микроскопическом исследовании прослеживалось восстановление характерной архитектуры многорядного реснитчатого эпителия, отсутствие выраженной десквамации эпителиальных клеток и существенное уменьшение дистрофических изменений.

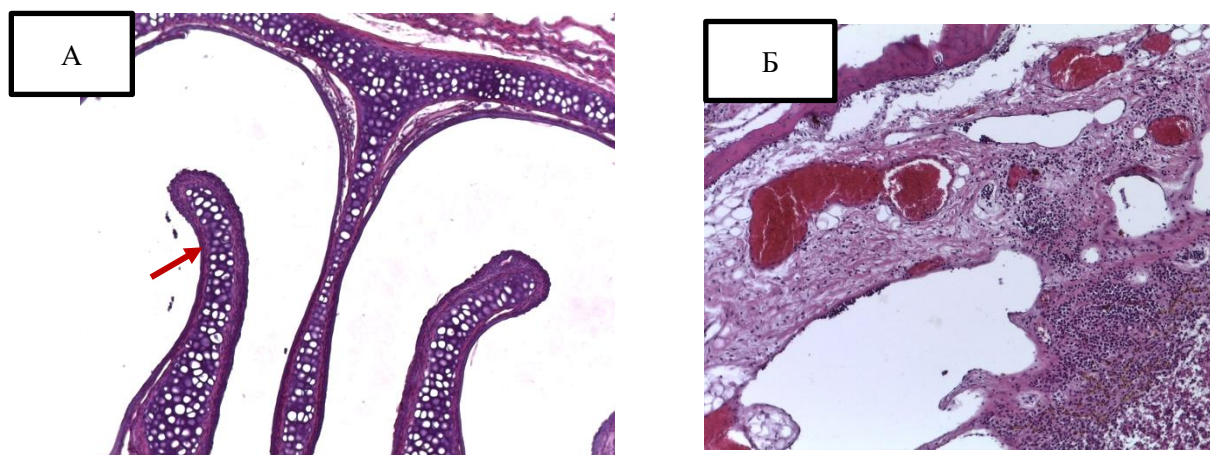


Рисунок 15 – Микропрепарат носовой полости в группе «Комбинация»: А– фронтальный срез; Б– сагиттальный срез. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение светового микроскопа $\times 200$. ↑ указан восстановленный эпителий слизистой оболочки полости носа

В собственной пластинке слизистой оболочки полости носа отмечалось снижение выраженности сосудистой реакции: уменьшение полнокровия и расширения сосудов микроциркуляторного русла. Состояние сосудистого компонента приближалось к морфологической картине, характерной для интактных животных группы «Здоровые» на Рисунке 10. При этом, признаков выраженного отёка, воспалительной инфильтрации или фиброзной перестройки слизистой оболочки не выявлялось.

Суммируя вышеизложенные гистологические результаты, краткие качественные характеристики состояния слизистой оболочки полости носа у различных групп животных представлены в виде таблицы (Таблица 7).

Таблица 7 – Качественная оценка эпителия слизистой носа по результатам гистологии

Группа	Десквамация эпителия	Васкуляризация	Степень воспаления	Общая характеристика
«Здоровые»	Отсутствует	Умеренная	Отсутствует	Норма
«МР без лечения»	Сильная	Гипервыраженная	Сильная	Тяжелые нарушения
«Декспантенол»	Умеренная	Сильная	Умеренная	Умеренные нарушения
«Мометазона фуроат»	Слабая	Слабая	Минимальная	Незначительные отклонения
«Комбинация»	Минимальная	Слабая	Минимальная	Норма

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение оригинальной комбинации обеспечивает наиболее полное восстановление гистоархитектоники слизистой оболочки полости носа при МР. Данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием компонентов: противовоспалительным эффектом МФ, репаративным действием декспантенола, увлажняющими свойствами гиалуроновой кислоты и мукоадгезивным действием гипромеллозы, обеспечивающим более длительный контакт лекарственной формы со слизистой оболочкой полости носа.

Таким образом, в группе «Комбинация» была достигнута наиболее выраженная фармакологическая коррекция морфологических признаков МР, что проявлялось восстановлением структуры реснитчатого эпителия, снижением выраженности сосудистой реакции и отсутствием значимых дистрофических изменений слизистой оболочки полости носа. Данный факт может свидетельствовать также о фармакологической валидации созданной модели МР, на которой удалось получить результат на применение отдельных компонентов лекарственной комбинации и на применение комбинации в полном составе, причем, применение последней привело к получению наилучших результатов по гистологической картине в слизистой оболочке полости носа.

3.4. Результаты фотоплетизмографического исследования при применении оригинальной комбинации на модели медикаментозного ринита

Количественные результаты ФПГ представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для каждой экспериментальной группы ($n=3$) (Таблица 8 и Таблица 9).

Показатель R_0 , характеризующий раннюю сосудистую реакцию слизистой оболочки полости носа непосредственно после холодовой пробы (отношение амплитуды фотоплетизмографического сигнала сразу после воздействия к исходному уровню), был проанализирован во всех экспериментальных группах.

Таблица 8 – Данные амплитуд ФПГ в различных группах (M±SD)

Группа	n животных	Амплитуда колебаний, M±SD	Амплитуда сразу после провокации, M±SD	Амплитуда через 5 минут после провокации, M±SD	R0, M±SD	R5, M±SD
Здоровые	3	0,0108 ± 0,0024	0,0179 ± 0,0032	0,0157 ± 0,0007	1,702 ± 0,331	1,527 ± 0,382
МР без лечения	3	0,0110 ± 0,0012	0,0113 ± 0,0013	0,0087 ± 0,0004	1,040 ± 0,174	0,804 ± 0,111
Декспантенол	3	0,0095 ± 0,0024	0,0109 ± 0,0016	0,0101 ± 0,0031	1,184 ± 0,186	1,078 ± 0,211
Мометазона фуруат	3	0,0111 ± 0,0060	0,0141 ± 0,0074	0,0094 ± 0,0005	1,555 ± 0,916	1,204 ± 0,809
Комбинация	3	0,0093 ± 0,0027	0,0142 ± 0,0076	0,0122 ± 0,0055	1,446 ± 0,412	1,248 ± 0,295

Таблица 9 – Парные сравнения данных ФПГ между различными группами сразу после и через 5 минут провокации. Зеленым цветом отмечены значения $p < 0.05$. R0- отношение амплитуды ФПГ сигнала сразу после воздействия к исходному уровню, R5- через 5 минут

Метрика	Сравнение	P value
R5	Здоровые vs МР без лечения	0,000
	Здоровые vs Декспантенол	0,011
	Здоровые vs Мометазон фуруат	0,222
	Здоровые vs Комбинация	0,222
	МР без лечения vs Декспантенол	0,011
	МР без лечения vs Мометазон фуруат	0,666
	МР без лечения vs Комбинация	0,002
	Декспантенол vs Мометазон фуруат	0,489
	Декспантенол vs Комбинация	0,190
	Мометазон фуруат vs Комбинация	0,489
R0	Здоровые vs МР без лечения	0,000
	Здоровые vs Декспантенол	0,000
	Здоровые vs Мометазон фуруат	0,297
	Здоровые vs Комбинация	0,136
	МР без лечения vs Декспантенол	0,161
	МР без лечения vs Мометазон фуруат	0,546
	МР без лечения vs Комбинация	0,014
	Декспантенол vs Мометазон фуруат	0,796
	Декспантенол vs Комбинация	0,222
	Мометазон фуруат vs Комбинация	0,931

В группе «МР без лечения» среднее значение R0 было ниже, чем у здоровых животных: $1,040 \pm 0,174$ против $1,702 \pm 0,331$. Такое различие может отражать ослабление ранней сосудистой реакции слизистой оболочки полости носа на холодовой стимул при МР.

В группе декспантенола R0 составил $1,184 \pm 0,186$. Среднее значение несколько превышало показатель нелеченых животных, но оставалось ниже уровня группы «Здоровые». Эти данные допускают частичное улучшение сосудистого ответа, однако сами по себе не подтверждают восстановление микроциркуляции.

При монотерапии МФ среднее значение R0 составило $1,555 \pm 0,916$ и было ближе к показателю здоровых животных, чем в двух других группах с МР. Вместе с тем большой разброс значений указывает на неоднородность раннего сосудистого ответа у животных, получавших МФ. Это может свидетельствовать о нестабильности раннего сосудистого ответа при применении только противовоспалительной терапии.

Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в группе комбинированной терапии, где значения R0 увеличивались по сравнению с группой «МР без лечения» и приближались к уровню группы «Здоровые» ($1,446 \pm 0,412$ против $1,702 \pm 0,331$). Это свидетельствует о восстановлении ранней сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа и указывает на преимущество комбинированного воздействия, включающего противовоспалительный, регенеративный и мукоадгезивный компоненты.

Показатель R5 характеризует сосудистую реакцию слизистой оболочки полости носа спустя 5 минут после холодовой пробы и был также исследован во всех группах животных.

В группе «МР без лечения» наблюдалось снижение показателя R5 по сравнению с группой «Здоровые» ($0,804 \pm 0,114$ против $1,527 \pm 0,420$), что свидетельствует о нарушении кровенаполнения слизистой оболочки полости носа при МР. Данное различие является статистически значимым ($p < 0,05$).

В группе, получавшей монотерапию декспантенолом, наблюдалось увеличение показателя R5 по сравнению с группой «МР без лечения» ($1,078 \pm 0,165$ против $0,804 \pm 0,114$), что указывает на частичное восстановление микроциркуляции. Различия статистически значимые ($p < 0,05$). Значения показателя R5 оставались ниже уровня группы «Здоровые», что свидетельствует о неполной нормализации кровенаполнения слизистой оболочки. Таким образом, применение декспантенола сопровождается положительной динамикой показателей микроциркуляции, однако, выявленные изменения не имеют достоверности и носят характер тенденции.

В группе монотерапии МФ также отмечалось увеличение показателя R5 по сравнению с группой «МР без лечения» ($1,204 \pm 0,925$ против $0,804 \pm 0,114$). Однако, значения характеризовались выраженной вариабельностью, что указывает на неоднородность реакции

микроциркуляции у отдельных животных. Статистически значимых различий по сравнению с группой «МР без лечения» выявлено не было ($p > 0,05$). Значения показателя R5 не достигали уровня группы «Здоровые», что свидетельствует о неполном восстановлении кровенаполнения. Таким образом, терапия МФ сопровождается тенденцией к улучшению микроциркуляции.

В группе «Комбинация» наблюдалось увеличение показателя R5 по сравнению с группой «МР без лечения» ($1,249 \pm 0,323$ против $0,804 \pm 0,114$), что свидетельствует о восстановлении микроциркуляции. При этом различия статистически достоверные ($p < 0,05$). Значения показателя R5 приближались к уровню группы «Здоровые» ($1,527 \pm 0,420$), при отсутствии статистически значимых различий между группами контроля («Здоровые») и «Комбинацией», что говорит о максимальном приближении группы комбинированной терапии к здоровым животным ($p > 0,05$). Таким образом, показано потенцирование фармакологических эффектов при сочетании МФ с декспантенолом по сравнению с их моноприменением.

3.5. Результаты эксперимента по оценке токсичности оригинальной комбинации

3.5.1. Результаты комплексной оценки функционального состояния животных

Данные ежедневного клинического осмотра животных свидетельствуют о том, что многократное интраназальное введение исследуемого препарата в дозах 50 мкл, 200 мкл и 800 мкл не вызывает изменений в общем состоянии и поведении животных.

В ходе эксперимента не было отмечено изменений со стороны вегетативных реакций (величина зрачка и глазной щели, саливация, непроизвольная дефекация, мочеиспускание, повышенный диурез). Показано, что препарат не влияет на состояние шерстного покрова (пилоэрекция, выпадение шерсти, изменение цвета шерстного покрова), не вызывает изменения глаз (не наблюдалось слезотечения, выделения секрета), не влияет на состояние слизистых носа и ротовой полости.

На протяжении всего эксперимента не наблюдалось влияния исследуемого препарата на аппетит (потребление пищи и воды); также показано, что многократное введение препарата не влияет на характер стула экспериментальных животных. Ежедневный клинический осмотр крыс не выявил влияния исследуемого препарата на характер дыхания, также не отмечено изменений в двигательной активности животных и контактности животных.

Средние значения индексов прироста массы и экспериментальные данные, характеризующие динамику показателя индекса прироста массы, представлены в Таблице 10.

Статистический анализ данных, полученных при взвешивании, установил, что масса тела самцов и самок крыс на протяжении эксперимента статистически значимо не отличалась между опытными и контрольной группами ($p > 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса).

Таблица 10 – Масса крыс (в граммах) на протяжении эксперимента; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

Сутки	Самцы								
	Доза								
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
0 сутки	206,6	17,0	204,8	15,4	197,5	11,7	198,9	13,3	0,672
7 сутки	226,4	16,3	222,5	14,6	217,5	13,8	219,9	12,6	0,545
14 сутки	246,3	17,8	243,4	15,1	237,6	13,2	239,6	14,0	0,633
21 сутки	266,5	17,7	260,9	15,5	256,9	13,7	260,3	14,7	0,676
28 сутки	286,8	18,0	281,1	14,6	276,7	12,6	281,0	14,3	0,563
35 сутки	312,1	16,0	297,7	14,0	290,2	9,4	304,3	21,0	0,249
42 сутки	331,1	16,5	317,0	12,2	310,8	8,8	323,7	20,7	0,378
% прироста массы тела									
0 сутки	0		0		0		0		
7 сутки	9,6		8,6		10,1		10,5		
14 сутки	19,2		18,9		20,3		20,4		
21 сутки	29,0		27,4		30,1		30,8		
28 сутки	38,9		37,3		40,1		41,2		
35 сутки	51,1		45,4		46,9		53,0		
42 сутки	60,3		54,8		57,4		62,7		
Сутки	Самки								
	Доза								
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
0 сутки	197,2	10,2	203,3	9,4	198,7	11,4	207,6	10,7	0,139
7 сутки	212,3	10,1	219,3	9,3	213,6	11,7	222,9	12,4	0,105
14 сутки	226,6	11,0	233,6	11,0	229,6	11,3	239,5	12,8	0,163
21 сутки	241,1	12,3	249,5	10,6	244,6	12,3	255,1	15,2	0,109
28 сутки	257,3	12,7	263,0	10,2	260,7	11,5	271,0	16,2	0,239
35 сутки	271,3	19,2	278,2	10,8	276,8	13,7	290,6	12,8	0,204
42 сутки	286,0	16,9	291,3	8,6	292,5	14,3	306,6	12,3	0,146
% прироста массы тела									
0 сутки	0		0		0		0		
7 сутки	7,6		7,8		7,5		7,4		
14 сутки	14,9		14,9		15,5		15,4		
21 сутки	22,3		22,7		23,1		22,9		
28 сутки	30,4		29,3		31,2		30,6		
35 сутки	37,5		36,8		39,3		40,0		
42 сутки	45,0		43,2		47,2		47,7		

Миелограммы самцов и самок крыс, получавших исследуемый препарат во всех дозах в сравнении с миелограммой контрольных животных приведены в Таблице 11 и в Таблице 12.

Таблица 11 – Результат анализа мазков костного мозга самок и самцов крыс на 29 сутки эксперимента; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

Количество во исследованных клеток на бедро (x106)		Эритроцитарный росток					Лейкоцитарный росток											Ретикуло-	Мегакариоциты %	Лейко-эритробластическое
		Эритробласты, %	Проэритробласты %	Нормобласты			Миелобласты	Промиелоциты	Миелоциты %	Метамиелоцит	Палочкоядерный	Сегментоядерный	Базофилы %	Эозинофилы %	Лимфоциты %	Моноциты %	Плазматические			
				Базофильные	Полихроматофты	Оксифильные														
29 сутки																				
Самцы																				
Плацебо																				
M	500,0	2,3	3,4	2,5	2,5	4,3	3,2	3,5	4,1	3,0	11,2	8,2	7,6	5,0	28,4	3,2	4,0	1,8	1,8	5,5
SD	0,0	0,2	1,1	0,9	0,4	0,3	0,6	1,2	0,9	0,7	0,9	1,2	0,9	0,4	2,7	0,2	0,5	0,5	0,2	0,2
50 мкл																				
M	500,0	3,9	2,9	3,1	4,5	4,9	2,5	4,6	4,4	2,9	11,3	9,7	9,0	5,0	19,9	3,4	4,2	2,0	1,8	4,0
SD	0,0	0,4	0,9	0,7	0,9	0,4	0,6	0,8	0,2	1,1	0,2	2,4	2,2	0,1	1,6	0,6	0,6	0,2	0,4	0,1
200 мкл																				
M	500,0	3,4	3,6	2,3	3,1	4,9	2,9	3,6	3,8	2,7	10,2	8,9	8,7	4,7	25,4	3,7	4,0	1,9	2,2	4,6
SD	0,0	0,5	0,2	0,7	0,8	1,1	0,7	0,5	1,1	0,6	0,1	1,9	2,3	0,8	3,7	0,3	0,5	0,2	0,5	0,5
800 мкл																				
M	500,0	3,3	2,8	3,2	3,4	3,8	2,7	4,6	4,7	3,2	11,7	8,7	9,5	5,3	20,8	3,4	4,4	2,4	2,0	4,8
SD	0,0	0,9	1,2	1,3	1,0	0,5	0,3	0,4	0,5	0,4	1,9	2,0	2,6	0,2	4,4	0,3	0,5	0,3	0,4	0,4
Ур · зн ач. р #	1,000	0,090	0,579	0,442	0,118	0,190	0,392	0,225	0,644	0,865	0,086	0,715	0,789	0,451	0,099	0,433	0,691	0,182	0,668	0,025*
Самки																				
Плацебо																				
M	500,0	4,5	3,6	2,9	3,5	3,8	3,0	4,0	4,5	2,4	11,0	9,7	10,7	4,8	20,2	3,2	4,0	2,2	2,1	4,2
SD	0,0	0,2	1,1	1,2	1,0	1,2	0,9	0,7	0,8	0,3	1,2	1,1	0,7	0,4	4,1	0,8	0,8	0,7	0,6	0,1
50 мкл																				
M	500,0	3,7	3,2	3,1	2,8	4,7	3,4	3,7	4,4	4,0	11,5	8,5	9,0	5,1	21,0	3,8	3,6	2,3	2,2	4,4
SD	0,0	1,1	0,9	0,8	0,7	0,7	0,6	0,8	1,0	0,2	1,6	1,8	0,8	0,5	1,7	0,4	0,1	0,7	0,4	0,3

Продолжение Таблицы 11

200 мкл																				
M	500,0	3,1	3,6	3,1	4,2	4,3	3,6	3,5	3,0	3,5	11, 6	7,2	8,7	5,2	23, 4	3,6	3,8	2,9	1,8	4,2
SD	0,0	0,4	0,8	0,9	0,8	0,5	0,2	1,0	0,4	0,7	2,0	1,0	1,8	0,4	1,7	0,3	0,8	0,1	0,2	0,3
800 мкл																				
M	500,0	2,8	3,8	3,3	3,3	4,2	2,9	3,6	4,3	3,0	11, 6	10, 8	8,7	4,3	20, 6	3,5	4,7	2,3	2,4	4,6
SD	0,0	0,3	1,2	1,4	0,4	0,7	0,7	0,8	0,6	0,3	1,6	0,1	0,4	0,6	2,3	0,1	0,3	0,3	0,2	0,7
Ур · зн ач. р #	1,000	0,10 8	0,7 15	0,8 63	0,2 04	0,5 89	0,6 79	0,7 89	0,1 47	0,0 57	0,9 35	0,0 41*	0,1 83	0,2 64	0,3 61	0,6 79	0,3 06	0,3 24	0,2 76	0,7 72

Таблица 12 – Результат анализа мазков костного мозга самок и самцов крыс на 43 сутки эксперимента

Количество клеток на поле зрения (x10^6)	Эритроцитарный росток					Лейкоцитарный росток												Ретикуло-эндотелиальные кл. %	Мегакарициты %	Лейко-эритробластическое отношение
	Эритробласты, %	Проэритробласты %	Нормобласты			Миелобласты %	Промислоциты %	Миелоциты %	Метамиелоциты %	Палочкоядерные %	Сегментоядерные %	Базофилы %	Эозинофилы %	Лимфоциты %	Моноциты %	Плазматические кл. %				
			Базофильные %	Полихроматофильные %	Оксифильные %															
Самцы																				
Плацебо																				
M	500,0	3,6	3,0	3,0	2,8	4,1	3,2	4,4	3,9	3,1	11,1	7,9	8,7	4,3	25,5	3,1	4,0	2,4	2,0	4,8
SD	0,0	1,1	0,6	0,4	0,5	1,0	0,7	1,2	0,7	0,3	1,0	1,0	1,9	0,6	2,2	0,6	0,8	0,4	0,1	0,6
50 мкл																				
M	500,0	3,2	2,7	2,9	4,2	3,8	3,5	4,2	3,3	3,1	11,8	9,0	10,1	4,6	22,0	3,4	4,1	2,2	1,9	4,8
SD	0,0	1,1	1,4	1,2	0,6	0,5	0,4	0,9	0,5	0,9	0,9	1,5	1,8	0,6	5,4	0,4	0,7	0,5	0,3	0,7
200 мкл																				
M	500,0	3,9	2,2	3,0	3,3	4,9	2,9	4,2	3,4	2,6	10,6	7,9	7,5	4,8	26,8	3,8	4,1	2,2	2,1	4,6
SD	0,0	1,1	0,6	1,0	0,8	0,3	0,5	0,9	0,0	0,5	0,4	1,7	0,5	0,3	3,2	0,3	0,6	0,4	0,4	0,5

Продолжение Таблицы 12

800 мкл																				
М	50 0,0	4,5	2,6	2,2	3,9	4,3	3,5	3,3	3,8	3,3	11, 1	8,5	8,6	4,4	22, 8	3,6	5,1	2,2	2,3	4,5
SD	0,0	0,4	0,9	0,8	0,8	0,9	0,9	0,6	1,1	1,0	0,6	2,6	1,5	0,5	1,1	0,5	0,0	0,5	0,4	0,4
Ур. знач. р #	1,0 00	0,3 92	0,5 36	0,6 22	0,1 55	0,3 05	0,4 00	0,5 57	0,6 22	0,7 29	0,3 47	0,7 64	0,2 59	0,5 06	0,1 93	0,5 06	0,0 99	0,9 33	0,6 79	0,8 87
Самки																				
Плацебо																				
М	50 0,0	3,5	2,9	3,1	4,1	4,4	3,2	3,6	4,2	2,9	11, 9	8,3	8,5	5,1	23, 0	3,3	3,6	2,0	2,4	4,4
SD	0,0	1,1	1,1	0,6	1,2	0,7	0,9	0,8	1,1	0,8	1,9	0,2	0,9	0,1	3,2	0,7	0,2	0,3	0,4	0,7
50 мкл																				
М	50 0,0	3,2	3,2	3,2	3,2	4,7	3,3	4,1	3,8	2,8	12, 2	9,5	8,3	4,5	21, 7	2,8	4,3	3,0	2,1	4,5
SD	0,0	0,7	1,4	1,1	0,2	0,7	1,0	0,7	1,3	0,6	1,3	1,7	1,1	0,9	1,8	0,1	0,6	0,0	0,4	1,0
200 мкл																				
М	50 0,0	3,7	2,7	2,9	3,0	4,4	3,5	3,1	3,1	3,0	11, 6	8,1	7,6	4,8	27, 4	3,0	3,9	2,0	2,2	4,9
SD	0,0	1,1	1,0	0,6	0,8	0,8	0,4	0,7	0,1	0,2	1,6	0,4	1,1	0,7	5,4	0,4	0,9	0,5	0,2	1,5
800 мкл																				
М	50 0,0	3,8	3,3	2,5	4,5	4,0	3,4	3,3	4,9	2,4	12, 3	10, 6	9,6	4,7	19, 1	3,4	4,2	2,1	2,0	4,4
SD	0,0	0,9	0,7	0,7	0,5	0,8	0,4	0,9	1,0	0,4	1,2	1,4	1,7	0,8	4,1	0,2	0,7	0,1	0,5	0,8
Ур. знач. р #	1,0 00	0,9 33	0,8 16	0,6 68	0,1 92	0,6 44	0,9 33	0,5 16	0,2 17	0,3 92	0,8 63	0,1 08	0,2 43	0,8 38	0,2 70	0,2 70	0,6 90	0,0 92	0,5 78	0,9 10

Статистическая обработка результатов анализа мазков костного мозга на 29 сутки показала следующее:

У самцов в группе 50 мкл доли эритробластов и полихроматофильных клеток были выше, а доля лимфоцитов ниже, чем в контроле. В группах 50 и 200 мкл также отмечено снижение лейкоэритробластического отношения относительно контрольной группы. Однако индивидуальные значения оставались в рамках физиологической нормы, что говорит об отсутствии клинически значимого влияния препарата.

У самок в группе 800 мкл доля эритробластов была ниже контрольного значения. Доля метамиелоцитов превышала уровень контроля в группах 50, 200 и 800 мкл. Все перечисленные различия были статистически значимыми (критерий Даннета, $p < 0,05$). При этом индивидуальные значения оставались в пределах указанных референтных интервалов, что говорит об отсутствии клинически значимого влияния препарата: эритробласты — 2,0–4,9 %; полихроматофильные клетки — 2,0–5,1 %; лимфоциты — 15,0–35,0 %; метамиелоциты — 2,0–4,2 %; лейкоэритробластическое отношение — 3,6–6,1.

Статистическая обработка результатов анализа мазков костного мозга на 43 сутки показал, что для самцов и самок анализ полученных данных не выявил статистически достоверных различий между экспериментальными и контрольной группами (критерий Краскела-Уоллеса, $p > 0,05$).

Таким образом, анализ результатов исследования мазков костного мозга показал отсутствие клинически значимого влияния исследуемого препарата на миелограмму экспериментальных животных.

В Таблицах 13 и 14 приведены показатели ($M \pm SD$) гематологического исследования крови крыс при многократном интраназальном введении исследуемого препарата.

Таблица 13 – Гематологические показатели у крыс на 29 сутки после первого введения исследуемого лекарственного препарата; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

29 сутки									
Самцы									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
WBC	8,6	1,1	9,2	1,0	8,5	1,5	8,5	0,7	0,738
LYM%	74,6	3,4	73,2	3,3	72,8	4,5	71,0	2,1	0,352
MID%	13,4	2,3	14,7	2,8	12,6	2,4	14,1	3,7	0,652
GRAN%	12,0	5,1	12,1	4,0	14,5	6,1	14,9	4,4	0,615
LYM#	6,4	0,7	6,7	0,9	6,2	0,8	6,0	0,5	0,521
MID#	1,2	0,2	1,4	0,3	1,1	0,2	1,2	0,4	0,589
GRAN#	1,0	0,5	1,1	0,3	1,3	0,7	1,3	0,4	0,833
RBC	5,7	0,1	5,6	0,4	5,3	0,2	5,6	0,2	0,146
HGB	9,7	0,5	10,3	0,7	10,3	1,0	9,6	0,4	0,493
HCT	35,9	3,4	34,7	3,3	34,3	2,4	35,4	2,3	0,779
MCV	64,9	1,5	62,9	1,0	63,5	1,5	61,8	0,7	0,033*
MCH	18,8	1,0	18,8	0,5	18,5	0,8	18,9	0,6	0,914
MCHC	30,1	1,9	31,4	1,3	31,3	1,3	30,2	1,5	0,378
RDW-SD	32,2	1,5	31,4	2,3	29,4	0,5	32,4	1,3	0,052
RDW-CV	14,0	0,2	14,0	0,3	13,8	0,3	13,8	0,3	0,382
PLT	356,0	38,5	337,4	27,5	327,8	24,3	356,6	32,0	0,328
MPV	7,0	0,2	7,1	0,3	7,1	0,2	7,1	0,2	0,656
PDW	8,1	0,2	7,7	0,3	7,7	0,1	8,0	0,2	0,029*
PCT	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,516
P-LCR	6,7	1,3	6,9	1,2	6,4	1,3	6,7	1,1	0,950
Самки									
WBC	9,3	1,0	8,6	1,6	9,4	1,2	9,7	1,3	0,372
LYM%	73,1	1,5	72,5	3,4	74,8	4,2	72,8	3,5	0,696
MID%	15,9	3,7	13,1	2,0	13,3	3,3	16,3	3,4	0,363
GRAN%	11,0	4,9	14,4	4,4	12,0	6,1	10,9	2,8	0,532
LYM#	6,8	0,8	6,2	1,2	7,0	0,9	7,1	0,9	0,582
MID#	1,5	0,4	1,1	0,2	1,2	0,2	1,6	0,4	0,127

Продолжение Таблицы 13

GRAN#	1,0	0,4	1,2	0,5	1,2	0,6	1,1	0,4	0,778
RBC	5,5	0,3	5,6	0,3	5,7	0,2	5,6	0,3	0,401
HGB	10,1	0,6	9,8	0,7	10,0	0,6	10,3	0,7	0,632
HCT	35,7	3,2	34,2	2,9	34,0	1,4	34,9	2,6	0,810
MCV	63,3	1,7	64,2	1,5	63,9	1,3	63,8	0,6	0,835
MCH	19,2	1,0	18,9	0,7	18,8	1,0	18,6	0,9	0,697
MCHC	31,5	1,6	30,5	1,6	30,9	1,6	30,5	1,1	0,573
RDW-SD	31,2	1,8	32,2	1,3	33,0	1,7	31,4	1,7	0,243
RDW-CV	14,0	0,3	14,2	0,3	13,9	0,4	14,1	0,5	0,606
PLT	359,8	30,6	361,2	20,7	369,8	21,8	333,8	21,2	0,192
MPV	6,8	0,2	7,0	0,3	7,1	0,2	6,8	0,3	0,241
PDW	8,0	0,2	7,9	0,3	7,9	0,4	7,8	0,2	0,714
PCT	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,828
P-LCR	5,5	1,6	6,6	1,5	6,9	2,0	5,1	1,1	0,222

Таблица 14 – Гематологические показатели у крыс на 43 сутки после первого введения исследуемого лекарственного препарата; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

43 сутки									
Самцы									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
WBC	8,5	1,2	8,4	1,5	9,7	0,9	8,9	1,4	0,400
LYM%	76,2	2,5	69,1	3,5	71,1	3,0	71,5	4,2	0,041*
MID%	16,5	2,9	16,0	2,6	16,6	3,0	14,6	3,8	0,884
GRAN%	7,3	3,8	14,9	3,5	12,3	5,8	13,8	4,9	0,061
LYM#	6,4	1,0	5,8	1,1	6,9	0,9	6,3	0,9	0,315
MID#	1,4	0,3	1,3	0,1	1,6	0,4	1,3	0,4	0,254
GRAN#	0,6	0,3	1,3	0,5	1,2	0,5	1,3	0,5	0,074
RBC	5,5	0,3	5,6	0,3	5,4	0,2	5,5	0,1	0,582
HGB	9,5	0,2	10,3	0,8	9,8	0,7	10,1	0,6	0,312
HCT	34,4	2,4	34,6	2,0	35,3	1,3	34,5	1,9	0,853
MCV	62,5	1,4	62,9	1,8	63,5	1,5	63,4	1,0	0,471
MCH	18,4	1,1	18,5	0,5	18,4	0,6	18,3	0,8	0,939
MCHC	30,5	1,7	29,6	1,4	31,0	1,5	29,2	0,9	0,249
RDW-SD	32,2	1,3	30,8	2,2	30,4	1,1	31,0	1,9	0,335
RDW-CV	13,9	0,3	14,2	0,3	14,1	0,3	13,8	0,1	0,155
PLT	371,8	33,6	342,6	35,1	371,8	32,8	325,0	21,5	0,089
MPV	6,9	0,2	7,1	0,2	6,9	0,3	7,0	0,3	0,661
PDW	7,7	0,4	7,7	0,1	8,0	0,2	8,2	0,2	0,037*
PCT	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,699
P-LCR	5,8	1,2	5,9	1,6	6,1	2,0	6,5	1,1	0,915
Самки									
WBC	8,0	1,1	9,0	1,5	9,3	0,9	8,3	1,3	0,307
LYM%	73,3	2,2	73,4	3,0	74,8	4,9	68,0	2,1	0,051
MID%	15,6	3,7	15,1	3,7	12,5	2,7	14,8	3,7	0,399

Продолжение Таблицы 14

GRAN%	11,1	3,9	11,5	3,4	12,7	6,3	17,2	2,5	0,111
LYM#	5,9	0,9	6,6	1,0	6,9	0,6	5,7	0,8	0093
MID#	1,2	0,3	1,3	0,3	1,2	0,3	1,2	0,4	0,802
GRAN#	0,9	0,3	1,0	0,5	1,2	0,7	1,4	0,3	0,184
RBC	5,4	0,3	5,5	0,3	5,5	0,2	5,4	0,2	0,936
HGB	10,3	0,7	10,0	0,5	9,9	0,6	10,0	0,8	0,737
HCT	35,4	2,3	36,3	1,9	33,5	2,2	35,2	2,4	0,272
MCV	64,4	1,8	62,9	1,5	63,8	1,6	62,7	1,3	0,422
MCH	19,1	0,6	18,6	0,7	18,2	0,7	18,7	0,7	0,291
MCHC	29,3	0,9	30,7	1,4	31,4	1,1	29,7	1,3	0,065
RDW-SD	32,6	0,9	32,6	1,7	32,0	1,9	30,4	2,2	0,240
RDW-CV	14,2	0,3	14,0	0,3	13,9	0,2	13,8	0,3	0,126
PLT	364,2	26,8	338,4	23,3	376,4	20,3	332,0	21,6	0,080
MPV	7,1	0,3	7,0	0,3	6,8	0,3	6,9	0,2	0,236
PDW	7,9	0,2	7,9	0,3	7,9	0,3	8,0	0,2	0,763
PCT	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,092
P-LCR	6,2	1,7	6,5	1,2	5,8	0,9	5,7	1,2	0,835

На 29-е сутки у самцов в группе 200 мкл ширина распределения эритроцитов была ниже, чем в контроле. В группе 800 мкл отмечено снижение среднего объёма эритроцитов, а в группах 50 и 200 мкл — ширины распределения тромбоцитов по объёму. Все перечисленные различия были статистически значимыми (критерий Даннета, $p < 0,05$).

Индивидуальные значения оставались в пределах указанных референтных интервалов, что говорит об отсутствии клинически значимого влияния препарата: ширина распределения эритроцитов — 25,5–34,0 фл; средний объём эритроцитов — 53,6–67,9 фл; ширина распределения тромбоцитов по объёму — 6,7–8,9 %.

Гематологическое исследование на 29 сутки для самок статистически не выявил достоверных различий между группами, критерий Краскела-Уоллеса, $p > 0,05$.

Гематологическое исследование для самцов на 43 сутки выявило: в группе 50 мкл зафиксировано статистически значимое снижение процента лимфоцитов и повышение гранулоцитов по сравнению с контрольной группой (критерий Даннета, $p < 0,05$); однако, индивидуальные значения оставались в рамках физиологической нормы (57,0–91,0 % для лимфоцитов, 5,0–23,0 % для гранулоцитов), что говорит об отсутствии клинически значимого влияния препарата. В группе 800 мкл было отмечено статистически достоверное повышение ширины распределения популяции тромбоцитов по сравнению с контрольной группой (критерий Даннета, $p < 0,05$); однако, индивидуальные значения оставались в рамках физиологической нормы (6,7–8,9 %), что говорит об отсутствии клинически значимого влияния препарата.

Статистический анализ для самок не выявил достоверных различий между группами, критерий Краскела-Уоллеса, $p>0,05$.

Не упомянутые в статистическом анализе гематологические параметры крови экспериментальных животных статистически значимо не отличались от контрольной группы ($p>0,05$, критерий Краскела-Уоллеса и критерий Даннета).

Таким образом, проведенный статистический анализ результатов гематологического анализа свидетельствуют об отсутствии какого-либо клинически значимого влияния исследуемого препарата на параметры общего анализа крови.

Для оценки влияния многократного интраназального введения исследуемого препарата на свертывающую систему крови определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ).

В Таблице 15 приведены показатели ($M \pm SD$) исследования системы гемостаза крови крыс при многократном интраназальном введении исследуемого препарата.

Таблица 15 – Усредненные показатели коагулометрии самцов и самок крыс на 29 и 43 сутки после начала введения исследуемого лекарственного средства; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

29 сутки									
Самцы									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ПВ	21,1	1,8	21,4	1,9	20,4	0,9	22,8	1,0	0,099
АЧТВ	13,6	0,6	14,0	0,3	13,9	0,6	14,1	0,5	0,463
Самки									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ПВ	20,8	2,0	20,5	1,5	21,1	1,6	21,0	1,8	0,953
АЧТВ	13,7	0,5	13,9	0,6	13,6	0,3	13,4	0,7	0,440
43 сутки									
Самцы									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ПВ	22,6	1,1	20,6	1,6	21,7	1,9	22,9	1,4	0,199
АЧТВ	13,4	0,9	13,2	0,7	13,1	0,5	13,3	0,7	0,951
Самки									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ПВ	22,1	1,4	22,6	1,8	22,2	2,1	21,5	1,6	0,683
АЧТВ	13,7	0,6	13,8	0,8	13,0	0,4	14,1	0,4	0,100

Статистический анализ показателей системы гемостаза после окончания курса введения препарата не выявил достоверных различий между контрольными и опытными группами, что говорит об отсутствии клинически значимого влияния на свертывающую систему крови ($p > 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса).

Для оценки возможного токсического действия исследуемого препарата в отношении печени проводили изучение биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих белковую, углеводную и ферментативную функции печени. Результаты исследований представлены в Таблицах 16 и 17.

Таблица 16 – Биохимические показатели самцов и самок крыс на 29 сутки после первого введения исследуемого препарата; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

29 сутки									
Самцы									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ЛДГ	320,8	30,5	315,0	33,9	329,6	34,3	332,8	32,7	0,730
ЩФ	225,8	27,7	244,4	11,5	257,4	35,4	242,2	29,9	0,422
Мочевина	4,8	0,2	5,0	0,3	4,9	0,3	4,9	0,4	0,526
Креатинин	58,0	5,1	57,5	3,7	56,1	2,8	60,6	1,1	0,254
Глюкоза	5,6	0,3	5,9	0,6	5,8	0,3	6,0	0,6	0,625
Триглицериды	1,3	0,1	1,5	0,1	1,2	0,2	1,3	0,3	0,180
Холестерин	1,7	0,3	1,7	0,3	1,7	0,2	1,7	0,2	0,985
Белок	65,7	3,2	64,2	2,0	64,0	3,4	66,5	3,4	0,622
АЛТ	72,1	5,1	72,4	6,5	69,2	5,7	72,7	6,2	0,673
АСТ	115,1	13,7	108,2	13,4	125,0	16,2	108,7	15,8	0,374
Самки									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ЛДГ	345,0	98,0	368,0	75,7	356,6	55,2	367,6	98,8	0,941
ЩФ	116,6	20,0	123,8	16,8	111,6	20,3	106,4	10,5	0,584
Мочевина	5,3	0,4	5,0	0,3	5,4	0,5	5,2	0,6	0,583
Креатинин	69,0	5,9	69,6	3,1	61,8	2,2	63,1	4,0	0,055
Глюкоза	6,6	0,6	6,9	0,3	6,8	0,5	6,4	0,4	0,397
Триглицериды	1,2	0,1	1,2	0,1	1,0	0,1	1,1	0,0	0,058
Холестерин	2,1	0,2	2,1	0,2	1,9	0,2	2,1	0,3	0,332
Белок	84,4	7,1	77,9	7,3	82,1	1,6	84,2	6,9	0,329
АЛТ	46,8	7,7	55,2	10,0	62,1	6,9	53,2	9,2	0,081
АСТ	99,8	15,5	106,3	8,8	92,2	18,4	93,7	18,3	0,635

Таблица 17 – Биохимические показатели самцов и самок крыс на 43 сутки после первого введения исследуемого препарата; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

43 сутки									
Самцы									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ЛДГ	328,6	41,6	321,6	43,3	345,4	31,7	325,8	52,2	0,622
ЩФ	237,6	36,2	236,6	21,2	242,4	19,3	244,6	29,6	0,889
Мочевина	4,7	0,4	4,6	0,4	5,1	0,5	4,7	0,3	0,233
Креатинин	58,2	2,0	56,9	2,9	59,9	3,2	57,2	4,5	0,332
Глюкоза	6,0	0,8	6,1	0,7	5,8	0,9	6,0	0,7	0,891
Триглицериды	1,3	0,2	1,4	0,2	1,2	0,1	1,3	0,3	0,637
Холестерин	1,8	0,3	1,8	0,3	1,7	0,2	1,7	0,3	0,661
Белок	68,1	2,3	65,8	2,9	64,3	2,6	67,1	3,0	0,156
АЛТ	73,6	5,8	73,6	4,4	72,9	4,5	75,1	4,2	0,823
АСТ	121,5	14,6	109,0	13,5	127,2	11,1	119,4	12,4	0,208
Самки									
	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
ЛДГ	370,8	83,4	348,8	66,6	368,0	99,4	348,4	80,5	0,931
ЩФ	119,2	17,3	124,8	18,6	113,2	20,3	105,8	13,6	0,422
Мочевина	5,1	0,5	5,1	0,5	5,1	0,5	5,5	0,5	0,454
Креатинин	67,5	5,2	70,9	5,0	66,7	5,6	68,6	5,2	0,464
Глюкоза	7,0	0,2	6,7	0,6	6,5	0,6	6,4	0,3	0,189
Триглицериды	1,2	0,1	1,2	0,1	1,1	0,2	1,1	0,1	0,393
Холестерин	2,0	0,2	2,1	0,2	2,1	0,3	1,9	0,1	0,454
Белок	80,8	6,2	80,8	3,7	78,3	7,7	84,0	6,8	0,464
АЛТ	61,6	8,6	56,8	10,8	56,0	8,1	63,5	8,4	0,365
АСТ	92,3	15,8	90,7	13,1	90,3	16,5	96,5	15,7	0,886

Статистический анализ биохимических показателей на 29 и 43 сутки исследования не выявил статистических различий между группами, критерий Краскела-Уоллеса, $p > 0,05$.

Оценку влияния исследуемого препарата на состояние мочевого выделительной системы проводили по клиническому анализу мочи. Статистический анализ показателей мочи после окончания курса введения препарата не выявил достоверных различий между контрольными и опытными группами (Таблица 18) ($p > 0,05$, критерий Краскела-Уоллеса).

Таблица 18 – Результаты анализа мочи самцов и самок крыс на 28 и 42 сутки; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

	КР О	БИ Л	УР О	КЕ Т	БЕ Л	НИ Т	ГЛЮ	pH	УВ	ЛЕ Й	АС К	ЦВТ
28 сутки												
Самцы	Плацебо											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,8	1,01 8	0,0	0,0	Св. желты й
	50 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 7	0,0	0,0	Св. желты й
	200 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 5	0,0	0,0	Св. желты й
	800 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,9	1,01 7	0,0	0,0	Св. желты й
Ур. знач. р #	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,000	0,44 1	0,60 5	1,00 0	1,00 0	-
Самки	Плацебо											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,6	1,01 7	0,0	0,0	Св. желты й
	50 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 6	0,0	0,0	Св. желтый
	200 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,6	1,01 6	0,0	0,0	Св. желтый
	800 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,6	1,01 5	0,0	0,0	Св. желтый
Ур. знач. р #	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	0,93 1	0,81 2	1,00 0	1,00 0	-
42 сутки												
Самцы	Плацебо											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 5	0,0	0,0	Св. желтый
	50 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,5	1,01 7	0,0	0,0	Св. желтый

Продолжение Таблицы 18

	200 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 5	0,0	0,0	Св. желтый
	800 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 9	0,0	0,0	Св. желтый
Ур. знач. р #	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	0,80 1	0,36 1	1,00 0	1,00 0	-
Самки	Плацебо											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 8	0,0	0,0	Св. желтый
	50 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	1,01 7	0,0	0,0	Св. желтый
	200 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,6	1,01 7	0,0	0,0	Св. желтый
	800 мкл											
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,6	1,01 6	0,0	0,0	Св. желтый
Ур. знач. р #	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	1,00 0	0,92 2	0,82 4	1,00 0	1,00 0	-

Исследование влияния многократного интраназального введения исследуемого препарата на сердечно-сосудистую систему крыс проводили методом электрокардиографии.

Полученные данные (Таблица 19) свидетельствуют о том, что введение препарата не оказывает влияние на биоэлектрическую активность сердца ($p > 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса).

Таблица 19 – Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы самцов и самок крыс на 28 и 42 сутки; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

Самцы									
Группа	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М		SD		М		SD		
28 сутки									
ЧСС	393,2	15,0	387,4	34,9	414,0	27,0	385,6	36,8	0,312
R-R инт.	0,15	0,01	0,16	0,01	0,15	0,01	0,16	0,01	0,393
42 сутки									
ЧСС	404,6	34,7	393,2	23,4	380,4	21,7	401,4	24,8	0,925
R-R инт.	0,15	0,01	0,15	0,01	0,16	0,01	0,15	0,01	0,842

Продолжение Таблицы 19

Самки									
Группа	Плацебо		50 мкл		200 мкл		800 мкл		Ур. знач. р #
	М		SD		М		SD		
28 сутки									
ЧСС	418,6	33,5	424,8	34,9	432,4	26,0	424,8	32,5	0,371
R-R инт.	0,14	0,01	0,14	0,01	0,14	0,01	0,14	0,01	0,325
42 сутки									
ЧСС	420,6	37,1	440,2	19,8	425,2	31,4	419,8	31,8	0,652
R-R инт.	0,14	0,01	0,14	0,01	0,14	0,01	0,14	0,01	0,723

Оценку влияния исследуемого препарата на центральную нервную систему проводили на 28 и 42 сутки по поведенческому тесту «открытое поле».

Анализ полученных данных показал (Таблица 20), что повторное введение исследуемого лекарственного средства не снижает двигательную и познавательную активности по сравнению с животными контрольной группы ($p > 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Стрессовая составляющая поведения не отличается от контрольной группы ($p > 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Средние величины показателей горизонтальной и вертикальной двигательной активности (пересечения квадратов поля, стойки на задних лапах) после 28 дней введения у животных не отличаются от таковой контрольной группы.

Таблица 20 – Показатели спонтанной двигательной активности крыс в тесте "открытое поле" на 28 и 42 сутки; # обозначен Критерий Краскела-Уоллеса

Доза	Число пересеченных квадратов		Число вставаний		Число "умываний"		Число встряхиваний	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
28 сутки								
Самцы								
50 мкл	23,8	5,6	10,0	1,7	3,4	3,8	1,8	1,8
200 мкл	26,2	7,8	10,2	2,7	3,4	3,0	1,8	1,5
800 мкл	24,0	11,1	9,4	1,9	3,4	3,1	2,8	1,3
Плацебо	23,6	7,2	10,2	1,6	2,8	2,3	3,4	1,5
Ур. знач. р #	0,897		0,913		0,996		0,297	
Самки								
50 мкл	25,4	9,0	9,0	2,5	4,0	4,0	2,8	1,8
200 мкл	25,8	6,7	8,2	0,0	3,8	3,6	3,0	1,6
800 мкл	28,0	4,6	10,6	2,3	3,2	3,9	3,4	1,8
Плацебо	29,2	10,1	8,8	2,3	2,2	1,8	2,8	1,8
Ур. знач. р #	0,818		0,325		0,908		0,901	

Продолжение Таблицы 20

42 сутки								
Самцы								
50 мкл	23,4	9,2	9,0	2,1	4,0	4,0	2,2	2,0
200 мкл	26,0	10,3	8,6	2,9	3,2	3,4	2,8	0,8
800 мкл	22,6	8,6	8,8	2,7	3,0	3,0	1,0	0,7
Плацебо	24,4	7,4	9,2	1,6	3,0	2,4	3,2	2,0
Ур. знач. р #	0,932		0,856		0,991		0,181	
Самки								
50 мкл	26,0	5,4	10,6	1,5	4,4	4,3	0,8	0,4
200 мкл	25,2	9,8	8,4	0,0	2,6	1,9	1,4	1,3
800 мкл	27,8	11,3	9,6	2,8	2,6	1,9	2,0	1,4
Плацебо	29,0	7,8	11,0	2,3	2,0	1,4	3,0	1,6
Ур. знач. р #	0.863		0.390		0.868		0.100	

3.5.2. Результаты макроскопического анализа внутренних органов животных

По завершении соответствующих этапов эксперимента животных выводили из исследования с последующей некропсией и макроскопическим анализом внутренних органов. На 29-е сутки эксперимента, после окончания 28-дневного периода интраназального введения исследуемого препарата или контрольного раствора, из каждой группы выводили по 10 крыс: 5 самцов и 5 самок. На 43-е сутки эксперимента, после завершения 14-дневного восстановительного периода, из каждой группы выводили оставшихся 10 крыс: 5 самцов и 5 самок. Таким образом, макроскопическому исследованию были подвергнуты все 80 крыс, включённые в эксперимент.

При некропсии оценивали внешнее состояние тела, состояние естественных отверстий, грудной, брюшной, тазовой и черепной полостей, а также макроскопическое строение внутренних органов. Осмотру подлежали головной мозг, сердце, лёгкие с бронхами, печень, селезёнка, почки, надпочечники, тимус, желудок, тонкий и толстый кишечник, органы репродуктивной системы, а также область интраназального введения препарата — носовые ходы.

По результатам макроскопического исследования на 29-е и 43-е сутки эксперимента патологических изменений внутренних органов у животных опытных групп, получавших исследуемую лекарственную комбинацию в объёмах 50, 200 и 800 мкл, выявлено не было. Макроскопическая картина органов животных опытных групп соответствовала таковой у животных контрольной группы, получавших 0,9 % раствор натрия хлорида в объёме 800 мкл.

В связи с отсутствием макроскопически выявляемых различий между опытными группами и контрольной группой ниже приведено описание типичной макроскопической картины животных контрольной группы, получавших 0,9 % раствор натрия хлорида. Данное описание

использовано как референсное для сопоставления с животными, получавшими исследуемую лекарственную комбинацию.

Животные контрольной группы, получавшие 0,9 % раствор натрия хлорида в объёме 800 мкл, были средней упитанности. Шерстный покров был густым, ровным, блестящим, без загрязнений, алопций и участков взъерошенности. Кожные покровы были чистыми, без признаков раздражения в области введения. Состояние естественных отверстий, конечностей и хвоста соответствовало физиологической норме. Расположение внутренних органов было правильным. Свободная жидкость в плевральной и брюшной полостях отсутствовала. Просвет трахеи и бронхов был свободным, слизистая оболочка — чистой, влажной и блестящей. Лёгкие были светло-розового цвета, эластичные, с гладкой поверхностью. Сердце имело правильную форму, не было увеличено, миокард был красно-коричневого цвета, упругий, блестящий, с хорошо выраженными волокнами. Печень была правильной формы, бордового цвета, не увеличена, плотновато-эластической консистенции, с гладкой и блестящей поверхностью. Селезёнка не была увеличена, имела вытянутую продолговатую форму, тёмно-красный цвет и плотную консистенцию. Почки были правильной бобовидной формы, тёмно-красно-коричневого цвета, плотновато-эластической консистенции; на разрезе определялась чёткая граница коркового и мозгового слоёв. Мочевой пузырь имел прозрачные стенки и содержал светлую мочу; слизистая оболочка была гладкой и блестящей. Органы репродуктивной системы у самцов и самок соответствовали физиологическому строению. Семенники были желтовато-белого цвета, мягко-эластической консистенции, с гладкой капсулой. У самок яичники имели зернистую поверхность и округлую форму, матка была обычных размеров, желтовато-розового цвета, без патологического содержимого в полости. Слизистая оболочка влагалища была гладкой и блестящей.

Носовые ходы, являвшиеся местом введения препарата, были без макроскопических признаков воспаления, эрозий, кровоизлияний, отёка или иной патологической реакции.

Таким образом, макроскопический анализ, проведённый на 29-е и 43-е сутки эксперимента, не выявил признаков системной токсичности или местного раздражающего действия исследуемой лекарственной комбинации при многократном интраназальном введении крысам в объёмах 50, 200 и 800 мкл.

3.5.3. Результаты гистологического анализа состояния внутренних органов животных

Патоморфологическому анализу подвергали фрагменты внутренних органов и тканей животных контрольной и экспериментальной групп, выбранных для оценки возможного

органотоксического и местнораздражающего действия исследуемой лекарственной комбинации. Для гистологического исследования была выбрана группа животных, получавших исследуемую оригинальную лекарственную комбинацию в максимальном объёме введения — 800 мкл/сут интраназально в течение 28 суток. Поскольку по результатам клинического наблюдения, лабораторных исследований, макроскопического анализа у животных группы максимального объёма введения не было выявлено признаков системной токсичности, органотоксического или местнораздражающего действия, гистологическое исследование органов животных, получавших меньшие объёмы исследуемой лекарственной комбинации (50 и 200 мкл/сут), не проводили.

В качестве контрольной группы использовали животных, получавших 0,9 % раствор натрия хлорида в объёме 800 мкл/сут интраназально в течение 28 суток. Гистологический анализ у данных групп животных также проводили на 43-е сутки.

Такой подход позволил оценить возможные морфологические изменения внутренних органов и тканей при максимальной экспозиции исследуемого препарата, а также сопоставить полученные данные с контрольными значениями.

В связи со сходной гистологической картиной у всех животных контрольной группы ниже представлено описание типичных морфологических признаков каждого исследованного органа, а также по одной репрезентативной микрофотографии для каждого органа.

Аорта (Рисунок 16): стенка сохраняла трёхслойную структуру: интима с гладким эндотелием на базальной мембране, медиа с концентрическими эластическими мембранами, адвентиция с рыхлой соединительной тканью. Эндотелиальные клетки без признаков десквамации, гладкомышечные элементы медики без гипертрофии. Отсутствовали очаги кальциноза или лимфоцитарной инфильтрации. Архитектоника сосудов соответствовала возрастной норме.

Сердце (Рисунок 17): миокард представлен разветвлёнными кардиомиоцитами с центрально расположенными ядрами и выраженной поперечной исчерченностью. Межклеточные пространства содержали тонкие прослойки соединительной ткани с капиллярами нормального калибра. Эндокард без утолщения, клапанный аппарат сохранил чёткую структуру. Признаков очагового фиброза или воспаления не обнаружено.

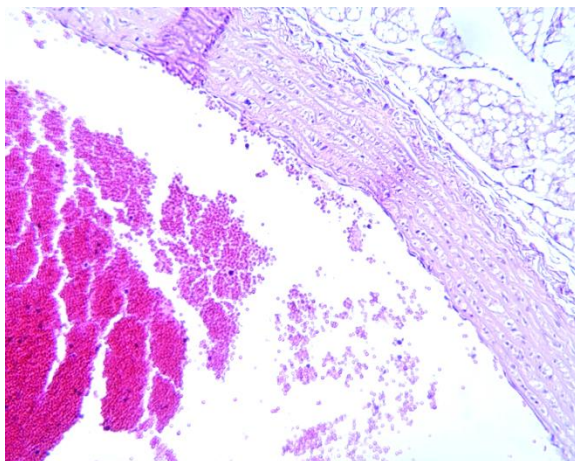


Рисунок 16 – Микропрепарат аорты.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение
светового микроскопа x 200

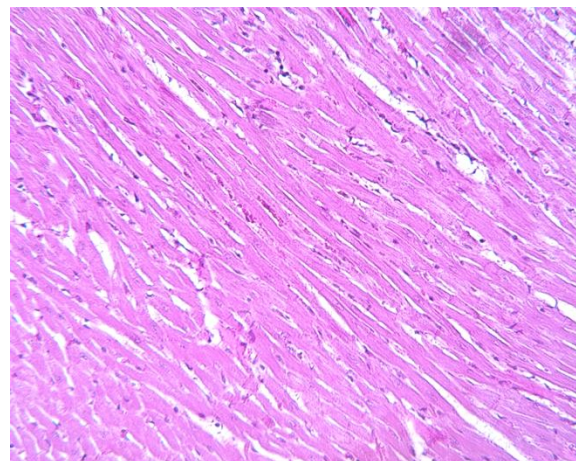


Рисунок 17 – Микропрепарат сердца.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение
светового микроскопа x 200

Трахея (Рисунок 18): слизистая оболочка с многорядным реснитчатым эпителием, подслизистый слой с активными слизистыми железами. Гиалиновые хрящевые пластины без деформации, адвентиция с сохранённой васкуляризацией. Реснички эпителия ориентированы в просвет органа, отсутствовали участки метаплазии. Строение стенки соответствовало физиологическим параметрам.

Лёгкие (Рисунок 19): альвеолярные перегородки тонкие, с сохранённым аэрогематическим барьером и единичными фибробластами. Бронхиолы имели чёткую мышечную пластинку, просветы свободны от экссудата. В периваскулярной ткани отмечались редкие лимфоидные скопления без признаков активности.

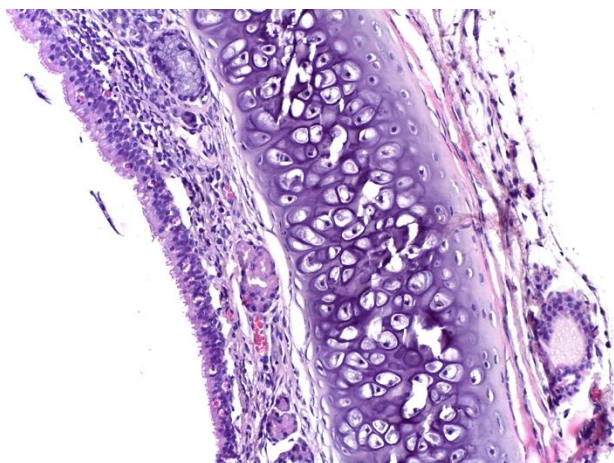


Рисунок 18 – Микропрепарат трахеи.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение
светового микроскопа x 200

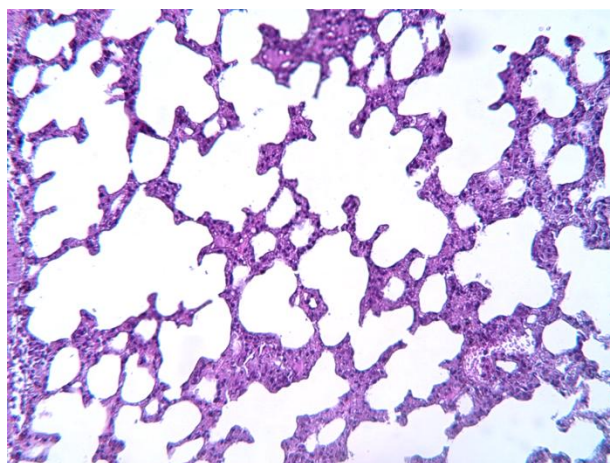


Рисунок 19 – Микропрепарат легкого.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение
светового микроскопа x 200

Слюнные железы (Рисунок 20): ацинусы с чёткими границами, секреторные клетки с базофильной цитоплазмой и интактными ядрами. Выводные протоки выстланы кубическим

эпителием без дисплазии. Строма железы без фиброзных изменений или очаговой атрофии. Васкуляризация соответствовала функциональным потребностям органа.

Пищевод (Рисунок 21): многослойный плоский эпителий с сохранённым процессом ороговения в верхних слоях. Подслизистая основа с немногочисленными слизистыми железами и сосудами малого калибра. Мышечная оболочка демонстрировала чёткое разделение на продольные и циркулярные слои. Отсутствовали эрозии, изъязвления или признаки дискинезии.

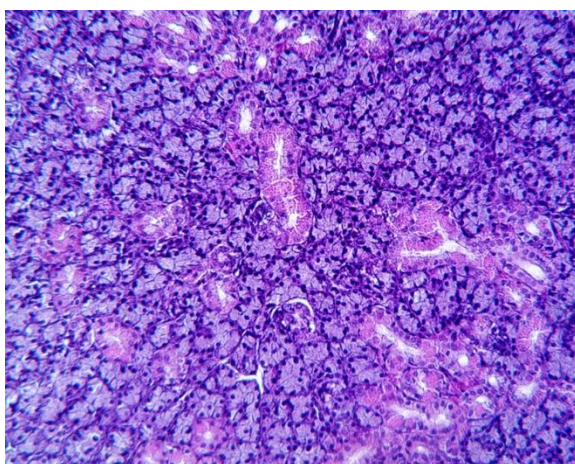


Рисунок 20 – Микропрепарат слюнных желез. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 200

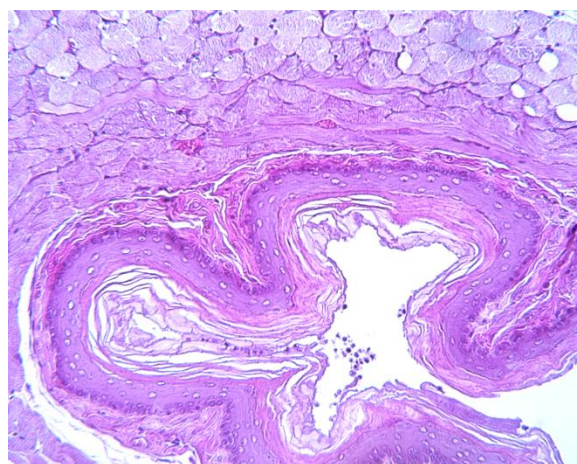


Рисунок 21 – Микропрепарат пищевода. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 200

Желудок (Рисунок 22): поверхностные слизистые клетки с интактной цитоплазмой, париетальные и главные клетки желез без атрофии. Мышечная пластинка слизистой оболочки без гиперплазии, подслизистый слой с умеренной васкуляризацией. Серозная оболочка гладкая, без спаек или фибриновых наложений. Секреторная активность соответствовала физиологическому состоянию.

Двенадцатиперстная кишка (Рисунок 23): слизистая оболочка образует ворсинки пальцевидной формы и крипты типичного строения. Эпителиальная выстилка представлена однослойным цилиндрическим каёмчатым эпителием с бокаловидными клетками. В собственной пластинке слизистой оболочки признаков выраженной воспалительной инфильтрации и отёка не выявлено. Подслизистая основа содержит дуоденальные, или бруннеровы, железы типичного строения. Мышечная оболочка представлена внутренним циркулярным и наружным продольным слоями гладких мышечных клеток, без признаков дистрофических или воспалительных изменений. Серозная оболочка без особенностей.

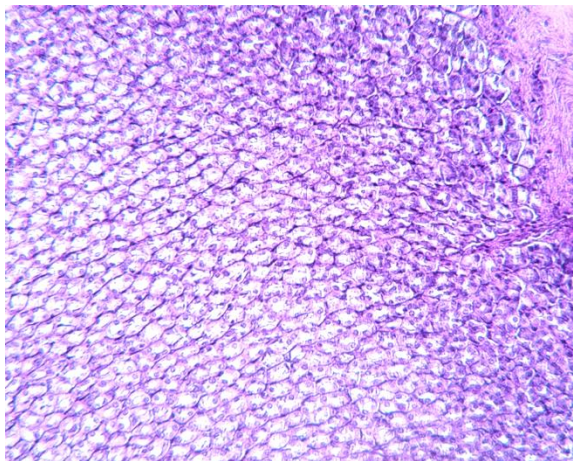


Рисунок 22 – Микропрепарат желудка.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение
светового микроскопа x 200

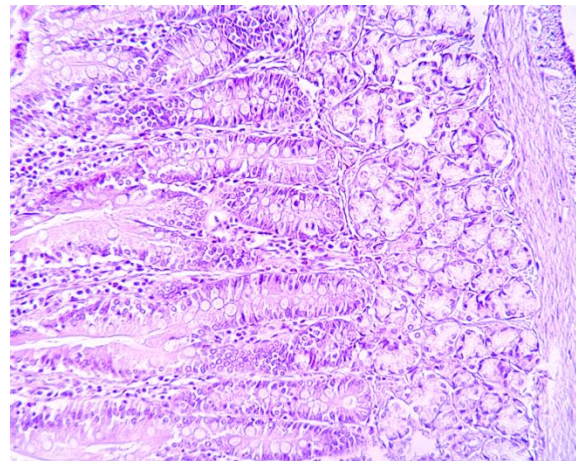


Рисунок 23 – Микропрепарат
двенадцатиперстной кишки. Окраска:
гематоксилин и эозин, увеличение светового
микроскопа x 200

Толстый кишечник (Рисунок 24): глубокие крипты с преобладанием бокаловидных клеток, продуцирующих муцин. Мышечная пластинка слизистой оболочки без гипертрофии, подслизистый слой с редкими лимфоидными инфильтратами. Серозная оболочка с мезотелием без признаков гиперплазии. Просвет свободен от патологического содержимого или кровоизлияний.

Печень (Рисунок 25): гепатоциты с радиальным расположением вокруг центральных вен, цитоплазма с умеренной эозинофилией. Портальные тракты содержали неизменённые желчные протоки и артериолы. Синусоиды без признаков полнокровия или фиброза, клетки Купфера без активации. Отсутствовали очаги некроза или жировой дистрофии.

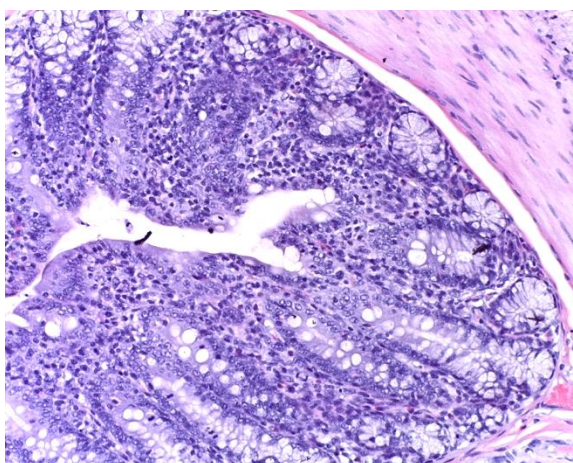


Рисунок 24 – Микропрепарат толстой
кишки. Окраска: гематоксилин и эозин,
увеличение светового микроскопа x 200

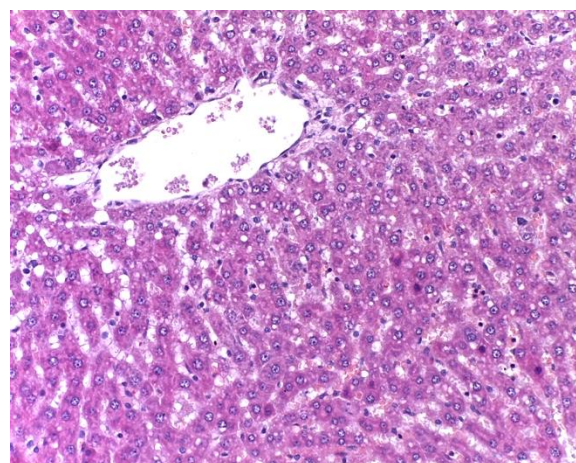


Рисунок 25 – Микропрепарат печени.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение
светового микроскопа x 200

Поджелудочная железа (Рисунок 26): экзокринные ацинусы с базофильной зернистостью, эндокринные островки Лангерганса с чёткими границами. Протоки без дилатации, эпителий протоков без метаплазии. Строма железы с минимальной лимфоидной инфильтрацией. Архитектоника долек соответствовала физиологической норме.

Почки (Рисунок 27): клубочки с сохранённой фильтрационной мембраной, подоциты без уплощения. Канальцы проксимальные и дистальные с интактным эпителием, просветы свободны от цилиндров. Сосуды мозгового вещества без склероза, юктагломерулярный аппарат без гиперплазии. Корково-мозговая дифференцировка чёткая.

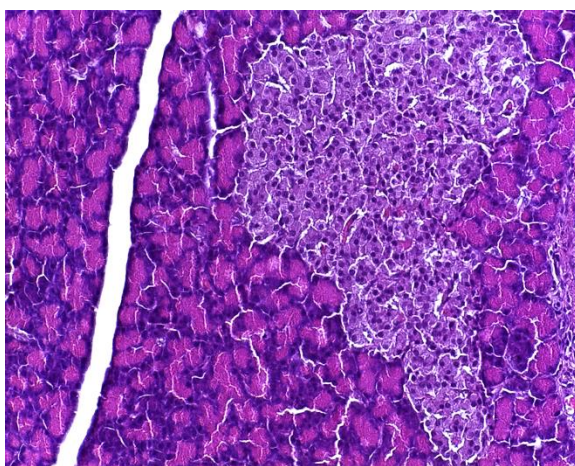


Рисунок 26 – Микропрепарат поджелудочной железы. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 200

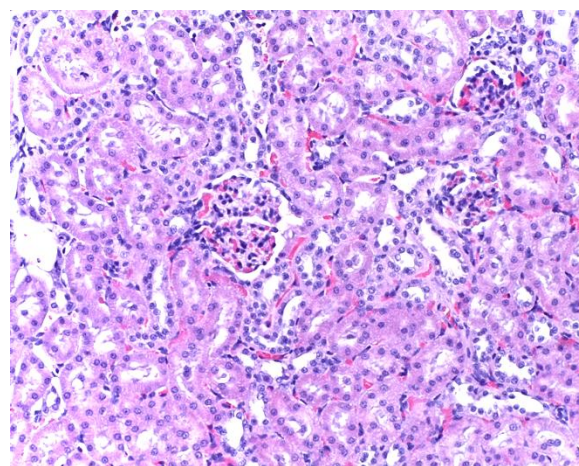


Рисунок 27 – Микропрепарат почки. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 200

Мочевой пузырь (Рисунок 28): переходный эпителий с 3 слоями клеток, поверхностные «зонтичные» клетки без дисплазии. Мышечная оболочка с перекрёстным расположением пучков гладких миоцитов. Подслизистая основа с умеренным кровенаполнением, отсутствовали геморрагии или отёк. Слизистая без признаков лейкоплакии или метаплазии.

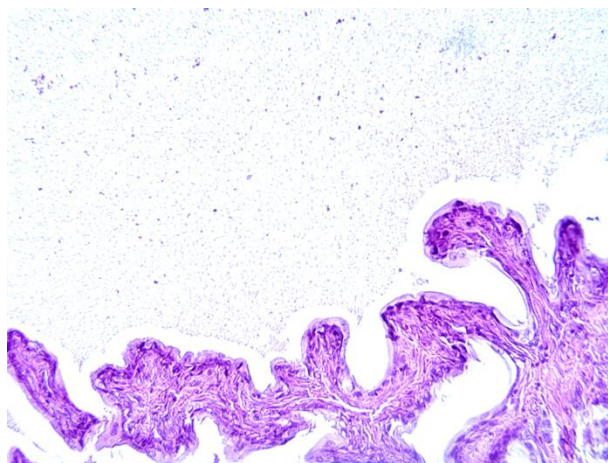


Рисунок 28 – Микропрепарат мочевого пузыря; увеличение x 200

Репродуктивные органы самцов (Рисунок 29): семенные каналцы с активным сперматогенезом, клетки Сертоли без вакуолизации. Интерстициальные клетки Лейдига с эозинофильной цитоплазмой, без гиперплазии. Предстательная железа с сохранённой ацинарной структурой, секрет в просветах без признаков застоя. Придаток семенника с чёткими зонами головки, тела и хвоста.

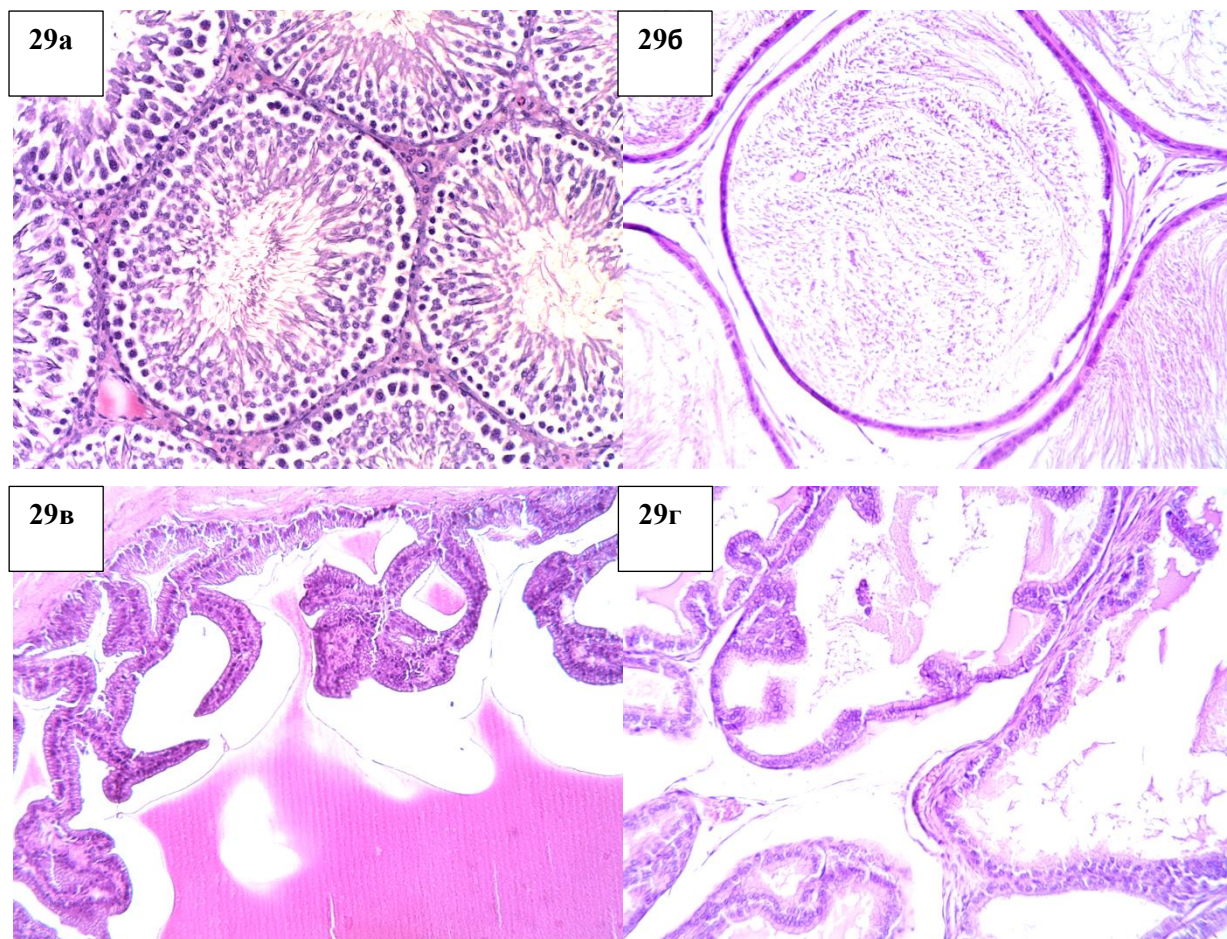


Рисунок 29 – Микропрепарат репродуктивных органов самцов: а) семенник; б) придаток семенника, в) семенные пузырьки; г) предстательная железа. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа х 200

Репродуктивные органы самок (Рисунок 30): яичники с примордиальными, первичными и вторичными фолликулами, жёлтые тела без кистозной дегенерации. Эндометрий матки с железами, соответствующими фазе диэструса, строма без фиброза. Маточные трубы с реснитчатым эпителием, просветы свободны. Молочные железы с дольковой структурой, альвеолы без секреторной активности.

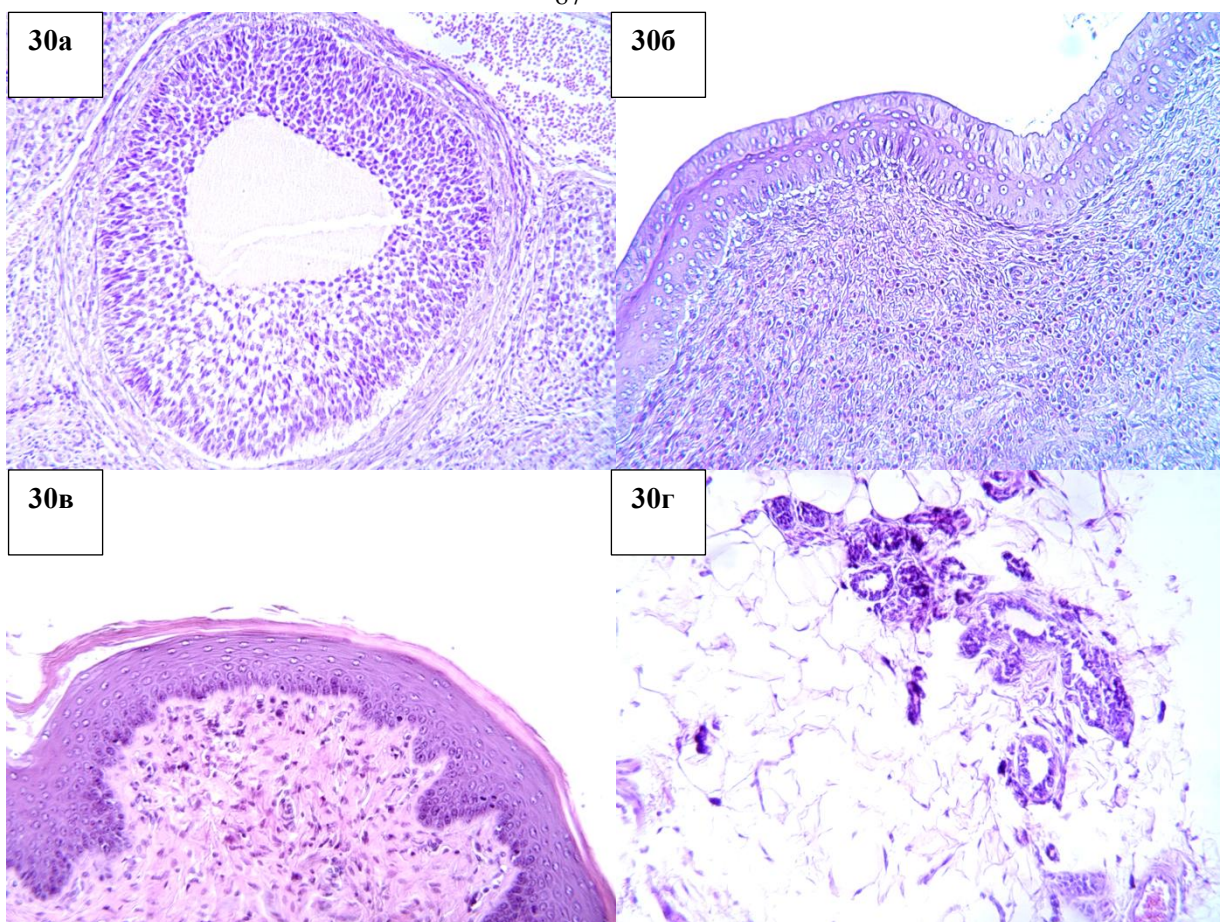


Рисунок 30 – Микропрепарат репродуктивных органов самок: а) яичник; б) матка; в) влагалище; г) молочная железа. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа х 200

Эндокринные органы (Рисунок 31): гипофиз с чёткими аденогипофизом (хромофильные и хромофобные клетки) и нейрогипофизом (тельца Герринга). Щитовидная железа с фолликулами, заполненными коллоидом, тироциты кубической формы. Надпочечники с выраженными клубочковой, пучковой и сетчатой зонами коры. Паращитовидные железы с главными и оксифильными клетками без аденоматозных изменений.

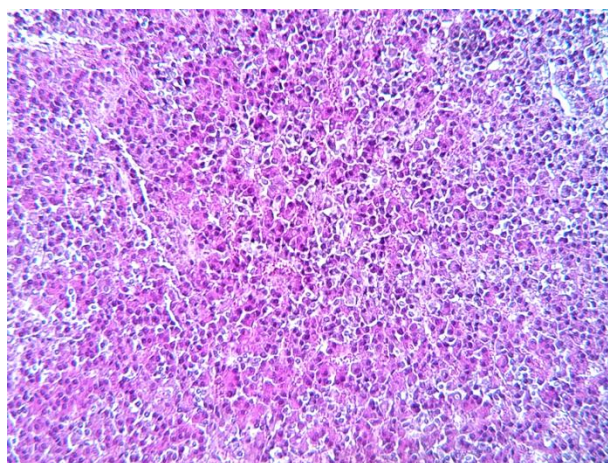


Рисунок 31 – Микропрепарат гипофиза. Окраска: гематоксилин и эозин, х 200

ЦНС (Рисунок 32): кора головного мозга с шестислойной организацией, пирамидные нейроны с сохранёнными дендритами. Мозжечок с чёткими молекулярным, ганглионарным и зернистым слоями. Спинной мозг с сохранной границей серого и белого вещества, глиальные клетки без пролиферации. Периферические нервы с нормальной миелинизацией, шванновские клетки без дегенерации.

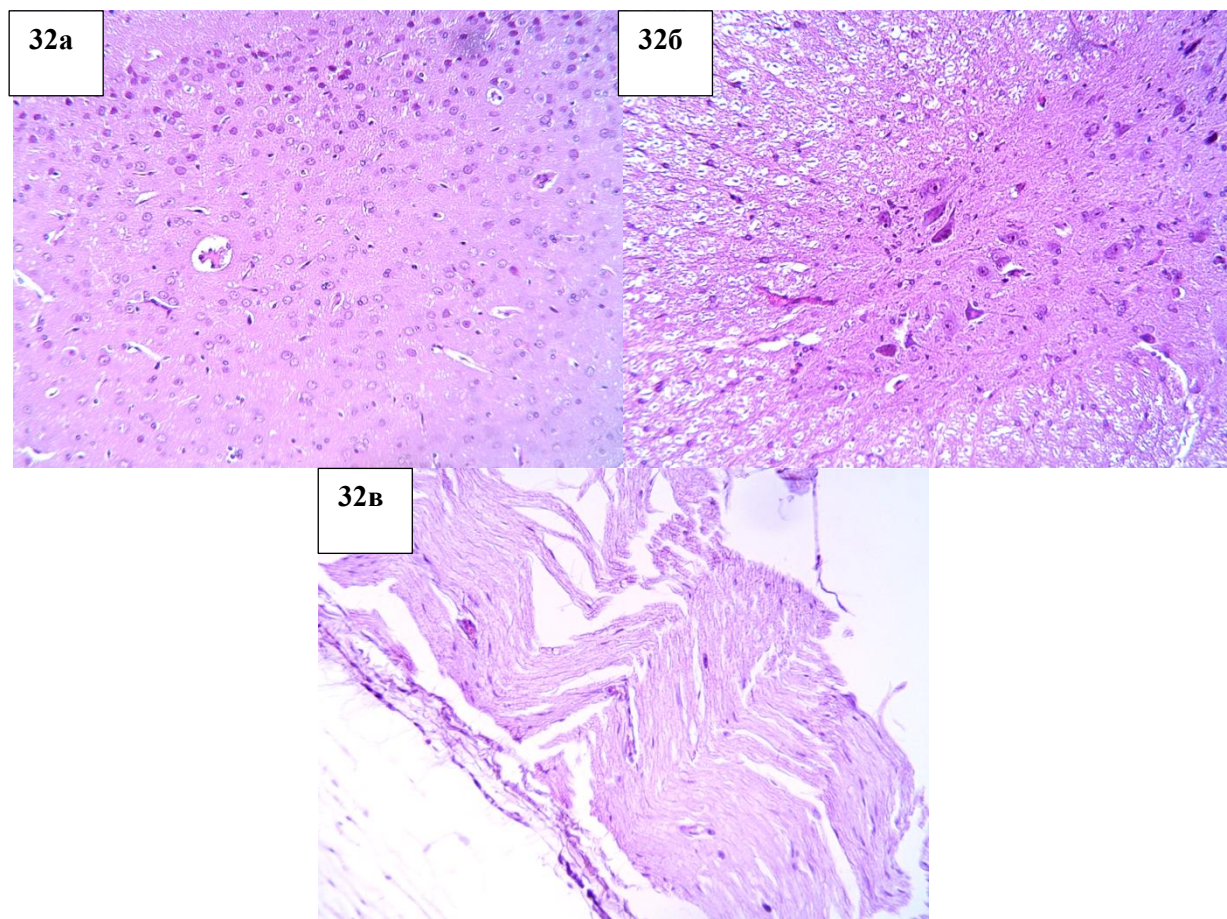


Рисунок 32 – Микропрепарат ЦНС: а) головной мозг; б) спинной мозг; в) периферический нерв. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа х 200

Лимфоидные органы (Рисунок 33): тимус с корковым и мозговым веществом, тельца Гассалья без кальцификации. Щитовидная и паращитовидные железы, надпочечники без нарушения архитектоники. Селезёнка с сохранённым соотношением красной и белой пульпы, мальпигиевы тельца без активации. Лимфоузлы с чёткими корковым и мозговым веществом, синусы без гистиоцитоза.

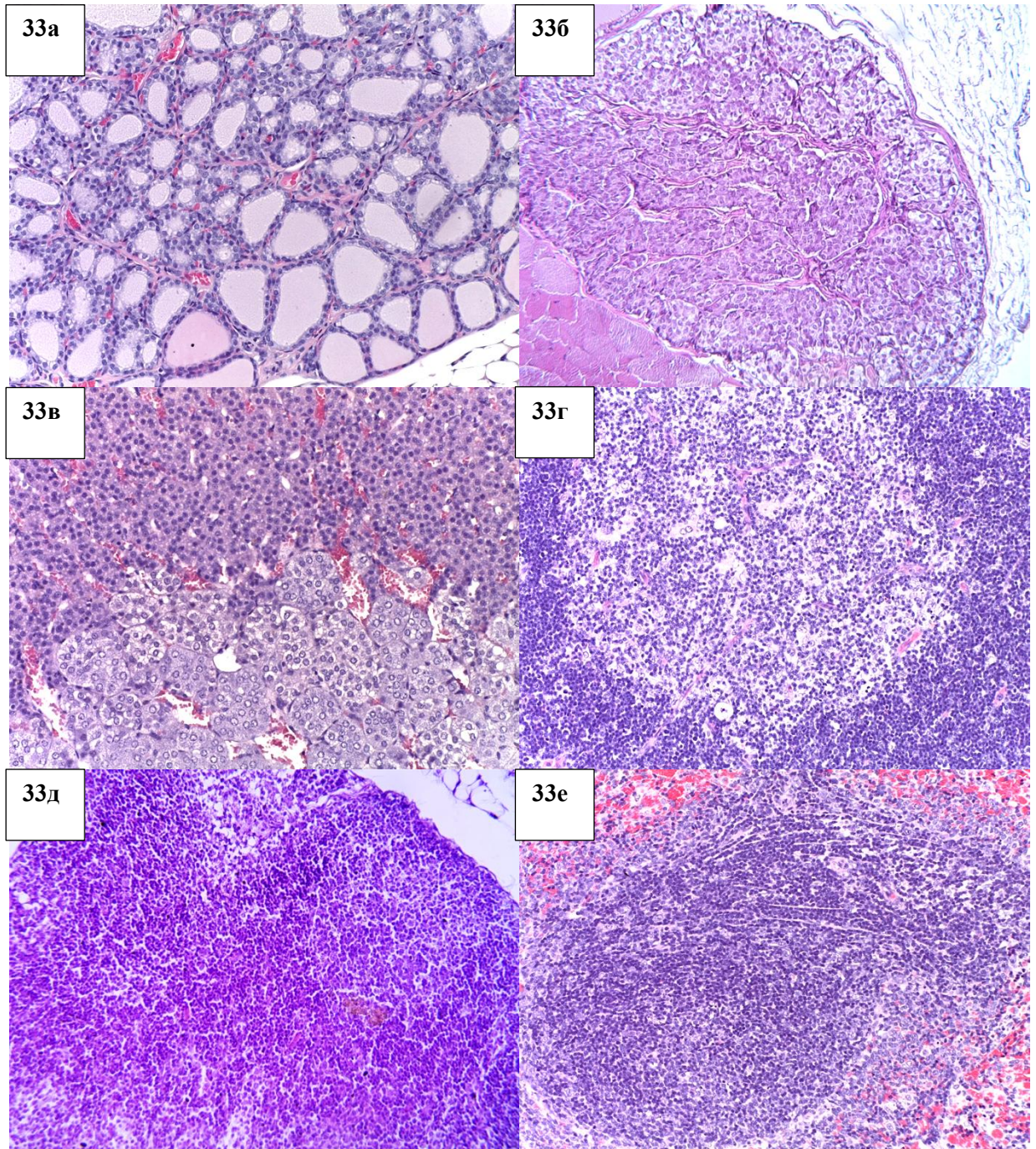


Рисунок 33 – Микропрепарат лимфоидных органов: а) щитовидная железа; б) паращитовидная железа, в) надпочечник; г) тимус; д) лимфатический узел; е) селезенка.
Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа х 200

Опорно-двигательная система (Рисунок 34): костная ткань с остеонами, остециты в лакунах без признаков апоптоза. Кожа (Рисунок 35): эпидермис с чёткими слоями (базальный, шиповатый, зернистый, роговой), дерма с волосяными фолликулами.

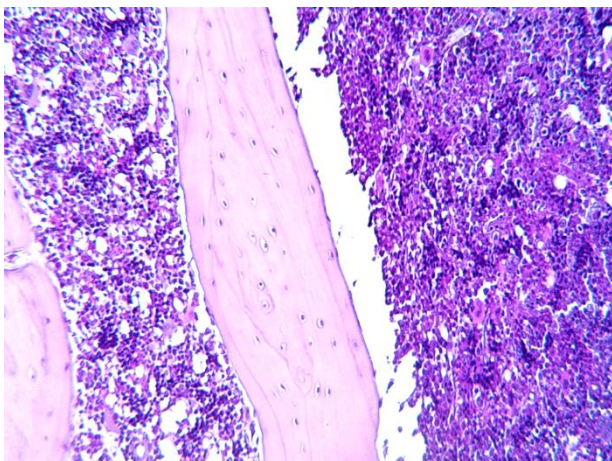


Рисунок 34 – Микропрепарат бедренной кости. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 200

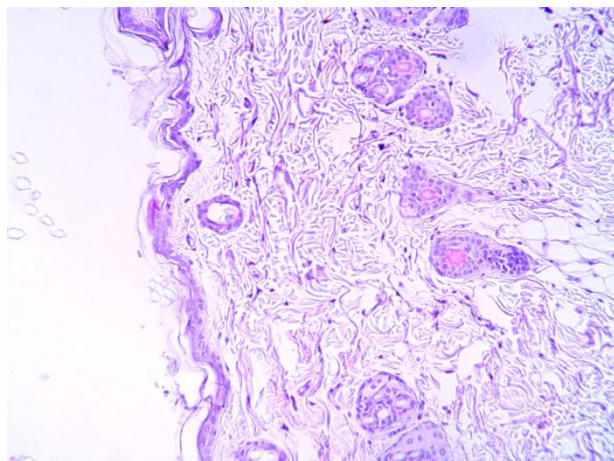


Рисунок 35 – Микропрепарат кожи. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 200

Носовая полость (Рисунок 36): реснитчатый эпителий с сохранённой мукоцилиарной активностью, подслизистый слой без нейтрофильной инфильтрации. Гиалиновый хрящ с чёткими контурами, стромальные сосуды без полнокровия. Отсутствовали эрозии, изъязвления или гранулематозные реакции.

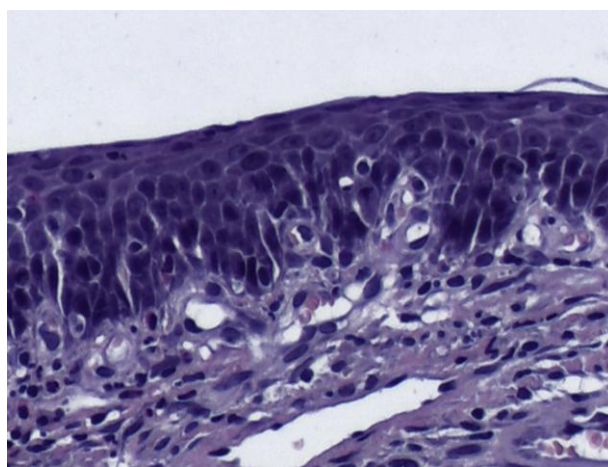


Рисунок 36 – Микропрепарат носовой полости. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение светового микроскопа x 400

В группе 800 мкл на 29-е и 43-е сутки эксперимента гистологическое строение аорты, сердца, трахеи, лёгкого, слюнной железы, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки, слепой кишки, толстой кишки, печени, поджелудочной железы, почки, мочевого пузыря, головного мозга, спинного мозга, периферического нерва бедра, гипофиза, щитовидной железы, парашитовидной железы, надпочечника, тимуса, поднижнечелюстного лимфатического узла, селезенки, бедренной кости с суставным хрящом, кожи самцов и самок, а также репродуктивных органов в зависимости от пола животных: семенника, придатка семенника, семенных пузырьков, предстательная железа и яичника, матки,

влагалища, молочной железы; носовой полости соответствует гистологической картине животных группы- контроля.

Таким образом, гистологическая картина органов животных, получавших препарат в дозе 800 мкл на 29-е и 43-е сутки эксперимента, была идентична таковой в контрольной группе (Рисунки 16–36).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носовая полость играет ключевую роль в обеспечении физиологического дыхания [42]. При прохождении воздуха через нос он согревается, увлажняется и очищается от частиц и микроорганизмов, что создаёт оптимальные условия для газообмена в лёгких, поддержания кислотно-щелочного равновесия и нормального функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем. Нарушение носового дыхания, особенно при хронической назальной обструкции, приводит к снижению качества жизни, нарушению сна, утомляемости и снижению работоспособности пациентов. Одной из значимых причин стойкой назальной обструкции является МР — форма неаллергического ринита, развивающаяся на фоне длительного и бесконтрольного применения местных назальных деконгестантов. Широкая доступность сосудосуживающих препаратов и недостаточная информированность пациентов о допустимой длительности их применения приводят к тому, что пациенты используют эти средства длительно и бесконтрольно.

Данная экспериментальная работа основана на анализе как патогенетических механизмов развития МР, так и существующих подходов к его лечению, что в совокупности подчеркивает необходимость разработки новых, более эффективных терапевтических методов.

Исследование литературы показало, что длительное применение назальных деконгестантов приводит к развитию сосудистых изменений в слизистой оболочке носа. Появление тахифилаксии, патологического эффекта «рикошета», выражающееся в реактивной гиперемии после первоначальной вазоконстрикции, свидетельствует о дисбалансе нейрогенных и воспалительных механизмов. При этом воздействие местных симпатомиметиков приводит к снижению активности адренорецепторов, что в итоге сопровождается ухудшением микроциркуляции в слизистой оболочки полости носа, усилением отечности, изменениям секреторной функции бокаловидных клеток и развитием иных структурных нарушений. Эти патоморфологические процессы подтверждаются экспериментальными данными по данным литературы и нашими собственными результатами.

В качестве экспериментальной модели МР был выбран кролик породы Советская Шиншилла, анатомия и строение слизистой оболочки полости носа которого в наибольшей степени сопоставимо с таковым у человека, что позволило обеспечить воспроизводимость и клиническую релевантность получаемых результатов [62, 148].

В литературе описано, что длительное воздействие топических назальных деконгестантов приводит к воспроизводимому повреждению слизистой оболочки полости носа, включающему десквамацию и дистрофию реснитчатого эпителия, воспалительную инфильтрацию и выраженную сосудистую реакцию. В частности, в работе S.H. Suh и соавт. на кроликах

применение фенилэфрина и оксиметазолина в течение 1, 2 и 4 недель сопровождалось развитием поражений слизистой оболочки уже через 2 недели, а через 4 недели формировались более выраженные изменения в виде подслизистого отёка, потери ресничек и повреждения респираторного эпителия [74]. В исследовании М. Talaat и соавт. многократное воздействие 2 % раствора эфедрина у кроликов приводило к уменьшению числа реснитчатых клеток и утолщению базальной мембраны уже через 2 недели, а через 3 недели — к дезорганизации ткани, нарушению межклеточных контактов, подслизистому отёку и коллагеновой инфильтрации [139].

На этом фоне важным результатом настоящей работы является то, что индукция модели МР была достигнута при 14-суточном интраназальном введении 0,1 % раствора ксилометазолина, то есть в более короткие сроки, чем в ряде ранее описанных экспериментальных моделей. Несмотря на меньшую длительность моделирующего воздействия, полученная гистологическая картина была сопоставима с литературными данными: у животных формировались повреждение эпителиального слоя, десквамация реснитчатого эпителия, воспалительная реакция и сосудистые изменения слизистой оболочки полости носа [74, 139]. Таким образом, использованный протокол можно рассматривать как оптимизированную модель МР, позволяющую воспроизводить ключевые морфологические признаки заболевания за 14 суток без необходимости более длительного воздействия деконгестантами.

В исследовании оценивали, воспроизводит ли модель характерные для МР изменения слизистой оболочки полости носа и способствует ли применение оригинальной комбинации их обратному развитию. Детальная количественная морфометрия каждого структурного элемента в задачи работы не входила. При гистологическом исследовании учитывали повреждение эпителия, отёк, сосудистые изменения, воспалительную инфильтрацию и признаки восстановления архитектоники слизистой оболочки.

Описательную оценку использовали для сопоставления состояния ткани при моделировании МР и после лечения. Повреждение и восстановление слизистой оболочки рассматривали по совокупности морфологических признаков, а не по отдельным показателям. В приведённых выше экспериментальных работах по моделированию МР авторы также оценивали действие топических деконгестантов преимущественно по описанию состояния слизистой оболочки и выявлению характерных структурных изменений [74]. В связи с этим отсутствие расширенной количественной морфометрии не снижает ценности полученных данных для целей верификации модели и первичной доклинической оценки эффективности, однако может рассматриваться как направление для последующего углублённого анализа в будущих исследованиях.

Методологическое преимущество предложенной модели заключается не только в сокращении сроков индукции, но и в использовании ксилометазолина — одного из широко

применяемым топическим назальным деконгестантам, который обладает быстрым сосудосуживающим эффектом и часто используется пациентами самостоятельно для купирования заложенности носа. Именно высокая доступность, быстрое субъективное облегчение носового дыхания и риск превышения рекомендованной продолжительности применения делают препараты данной группы одним из наиболее типичных факторов формирования МР в клинической практике [15]. Это повышает трансляционную релевантность модели по сравнению с работами, где использовались эфедрин, фенилэфрин или оксиметазолин [74, 139, 157].

Использование 0,1% раствора ксилометазолина позволило воспроизвести модель длительного воздействия назального деконгестанта на слизистую оболочку полости носа. Выбранная концентрация соответствует лекарственной форме, применяемой в клинической практике согласно инструкции по медицинскому применению [15]. При этом 14-дневная экспозиция деконгестанта превышает рекомендуемую продолжительность его применения («не должен превышать 5–7 дней») и, следовательно, моделирует ключевое этиологическое условие развития МР- длительное и неконтролируемое использование местного сосудосуживающего средства.

Таким образом, применение 0,1% ксилометазолина в течение 14 суток являлось не случайным экспериментальным воздействием, а этиологически обоснованным способом воспроизведения МР, отражающим клинически значимый механизм развития заболевания: повторную фармакологическую вазоконстрикцию, нарушение сосудистой регуляции, формирование реактивной гиперемии, отёка и структурного повреждения слизистой оболочки полости носа.

Кроме того, в настоящем исследовании модель верифицировалась не только по факту развития гистологических изменений, но и по факту дальнейшей сравнительной оценки фармакологической коррекции различными схемами воздействия: монотерапией декспантенолом, монотерапией МФ и оригинальной интраназальной комбинацией.

Для оценки результатов также был использован неинвазивный метод ФПГ, оценивающий сосудистую реактивность в слизистой оболочке полости носа. Анализ данных включал расчёт отношения амплитуды колебаний ФПГ сигнала после охлаждения к исходной амплитуде (индекс R), с последующим усреднением трёх повторных измерений для каждого животного. ФПГ регистрировала значения амплитуд колебаний до и сразу после, а также через 5 минут холодовой пробы физиологическим раствором (метрики R0 и R5 соответственно).

ФПГ выявила статистически значимые отличия метрики R между группой «Здоровые» и «МР без лечения» в виде уменьшения значения R0 ($1,040 \pm 0,174$ против $1,702 \pm 0,331$), снижение показателя R5 по сравнению с группой «Здоровые» ($0,804 \pm 0,114$ против $1,527 \pm 0,420$), что связано

со снижением микроциркуляции в слизистой оболочке полости носа. Таким образом, настоящая работа позволила экспериментально обосновать, что интраназальное применение 0,1% ксилометазолина на протяжении 14 дней позволяет сформировать модель МР у кроликов.

Современные методы лечения МР делятся на консервативные и хирургические. Анализ литературы показал, что консервативная терапия, как правило, базируется на использовании инГКС, которые доказали свою эффективность в подавлении воспалительного процесса и снижении активности базофилов, эозинофилов и тучных клеток, тем самым уменьшая выделение провоспалительных цитокинов и медиаторов [63, 107, 109]. Однако, несмотря на положительный эффект, монотерапия кортикостероидами зачастую сопровождается побочными эффектами, такими как сухость слизистой, раздражение и носовые кровотечения, а у некоторых пациентов эффект лечения оказывается недостаточным для полного купирования симптоматики, что особенно актуально при резистентных формах заболевания.

Наряду с фармакологическим лечением хирургические подходы применяются в случаях, когда консервативная терапия оказывается неэффективной, а длительное применение сосудосуживающих средств приводит к необратимым структурным изменениям слизистой оболочки полости носа. Хирургические методы направлены на устранение выраженной гипертрофии нижних носовых раковин, и могут включать лазерное вмешательство или радиочастотную абляцию, однако их инвазивность, потенциальные осложнения и высокие затраты ограничивают их применение и делают их второстепенным вариантом терапии [134].

Проведённый анализ литературных данных показал, что лечение МР должно быть патогенетически обоснованным. Вместе с тем большинство авторов описывают преимущественно монотерапию инГКС, которая в первую очередь купирует воспаление, но в меньшей степени влияет на процессы регенерации и восстановление слизистой оболочки полости носа. При создании назальных систем доставки необходимо учитывать время пребывания лекарственного средства в контакте со слизистой оболочкой, поскольку его выведение из полости носа за счёт мукоцилиарного клиренса ограничивает адгезию лекарственной формы к слизистой оболочке. Это создаёт предпосылки для разработки комбинированных препаратов, сочетающих противовоспалительное действие инГКС с репаративными и мукоадгезивными свойствами других лекарственных веществ. На основании анализа литературы нами была обоснована целесообразность комбинации МФ с декспантенолом на мукоадгезивной основе гиалуроновой кислоты, гипромеллозы, эти компоненты обладают необходимыми, заданными свойствами, а их комбинация является новой стратегией в лечении МР.

Мометазона фураат, обладая выраженной противовоспалительной активностью, способствует снижению клеточного инфильтрата и подавляет продукцию провоспалительных медиаторов [20]. МФ по сравнению с другими инГКС обладает более высокой липофильностью,

и более длительным временем действия за счет медленного растворения. Данное вещество содержит самую высокую концентрацию микрокристаллической линейной целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия для водных инГКС [85]. Это компоненты, которые подсушивают слизистую и повышают вязкость, уменьшая влажность в полости носа. При местном применении МФ по сравнению с другими глюкокортикоидами обладает самой низкой системной биодоступностью ($<0,5\%$), поэтому он может быть показан как беременным, так и детям, начиная с двух лет, в то время как будесонид или флутиказон разрешен для применения с 4-х лет [33].

МФ является базисной терапией для лечения многих оториноларингологических заболеваний, таких как АР, риносинусит, гипертрофии аденоидной ткани. Работа Ненашева Н. М. и соавт. (2016) показала статистически достоверные результаты положительного влияния МФ в качестве терапии сезонного АР, но наблюдались побочные эффекты в виде носового кровотечения, сухости слизистой и чувства жжения в полости носа [23].

МФ активно используется в педиатрической практике при лечении аденоидита [46, 146]. По результатам недавнего метаанализа комбинация его с монтелукастом является эффективной даже через 3 месяца после прекращения лечения [76].

Однако длительное применение МФ может сопровождаться локальными побочными эффектами, такими как атрофическое повреждение слизистой, носовое кровотечение, перфорация носовой перегородки, чувство дискомфорта и т. д. [35, 56, 75, 141]. Метаанализ Wu (2019) показал, что кровотечения носа на фоне ИнГКС возникали в среднем на 48 % чаще, чем в группе плацебо (95 % ДИ 1,32–1,67). Наибольшее увеличение риска отмечено для беклометазона (RR 2,35), флутиказона фуората (RR 1,85), МФ (RR 1,48) и флутиказона пропионата (RR 1,36), где RR означает относительный риск [80]. Этот риск на наш взгляд может быть нивелирован за счет декспантенола, гиалуроновой кислоты.

Декспантенол улучшает регенерацию эпителия и способствует восстановлению целостности слизистой. ДП оказывает ранозаживляющее действие в условиях недостаточного кровообращения в месте раны (некроза), формируя новую эпителиальную ткань с новообразованием сосудов [19]. В работе Ярмомедова Д. М. и соавт. (2021) на животной модели ожога роговицы комбинация дексаметазона и декспантенола позволила ускорить процесс репарации и показала противовоспалительное действие, тем самым предупреждая развитие осложнений после инфицирования повреждения [37].

Доказано, что применение ксилометазолина вместе с декспантенолом способно смягчать отрицательное действие деконгестантов [29], при этом данная терапия не должна превышать 5 дней для пациентов старше 18 лет. Исследование Кунельской Н.Л. и соавт. (2013) продемонстрировало, что комбинированное применение МФ и гипертонического раствора с

декспантенолом обеспечивает синергический эффект: кортикостероид снижает воспаление, а декспантенол ускоряет регенерацию реснитчатого эпителия, что подтверждается улучшением мукоцилиарного транспорта на 27–34% и уменьшение назальной обструкции, но препараты были в разных флаконах, что усложняет схему лечения, повышая риск нарушения режима дозирования и снижения комплаенса пациентов [18]. Наша оригинальная комбинация в одном флаконе позволяет устранить возможные вышеперечисленные проблемы.

Мукоадгезивные компоненты используют в назальных препаратах для увеличения времени их контакта со слизистой оболочкой, поскольку мукоцилиарный клиренс способствует удалению нанесённого средства. К таким компонентам относятся производные целлюлозы, в том числе гидроксипропилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза [101].

Альтернативой служит увеличение вязкости препаратов с использованием биосовместимых компонентов, например, гиалуроновой кислоты, которая также доказала свое регенеративное действие в многочисленных работах. В качестве терапии ГК активно используется в дерматологии, травматологии, неврологии, офтальмологии и хирургии. [78, 100, 105, 111, 144]. При разработке назальных препаратов интерес представляют данные о влиянии ГК на состояние слизистой оболочки, мукоцилиарный клиренс и репаративные процессы [88]. Влияние ГК на воспалительный ответ связывают, в частности, с её взаимодействием с рецептором CD44 на поверхности клеток, включая макрофаги [87, 117].

Гипромеллоза — ещё одно производное целлюлозы, используемое для повышения вязкости лекарственных форм [13]. Одним из главных ее свойств - усиление вязкости в растворе, что обеспечивает пролонгацию действия препаратов [9]. Эти свойства позволяют рассматривать её как компонент назального спрея, предназначенный для поддержания гидратации слизистой оболочки и увеличения продолжительности контакта с препаратом. Способность гипромеллозы поддерживать увлажнение используют и в офтальмологии для лечения синдрома сухого глаза [27]. При сухости глаз и нестабильности слезной пленки оптимальным выбором является препарат ГК с витамином B12, обеспечивающий выраженное увлажнение и антиоксидантную защиту, а в случае резистентности- добавление гипромеллозы для усиления гидратации, регенерации эпителия и ускорения заживления поверхностных дефектов [4]. В работе Маховой М.В. (2023) при применении 2,5%-го раствора фенилэфрина с гипромеллозой у школьников с миопией отмечено улучшение аккомодационных показателей. По сравнению с препаратами без гипромеллозы мидриаз развивался быстрее, а эффект сохранялся дольше. Автор связывает эти различия с изменением проникновения и продолжительности действия фенилэфрина [13].

Таким образом, ГК и гипромеллоза могут выполнять функции увлажняющих компонентов и регуляторов вязкости. Дополнительным аргументом в пользу ГК служат данные о её участии в репаративных процессах.

Учитывая совокупность фармакологических и технологических преимуществ МФ, декспантенола, гиалуроновой кислоты и гипромеллозы, фармацевтическими технологами была разработана оригинальная комбинированная лекарственная форма для интраназального применения, включающая МФ 0,05 %, декспантенол 5 %, гиалуроновую кислоту 0,5 %, гипромеллозу 0,5 %, ЭДТА 0,025 %, фосфатный буфер до pH 6,8 и воду очищенную до 100 %. Суточная доза МФ 400 мкг, декспантенола 40 мг/сут. Для гиалуроновой кислоты 0,5% и гипромеллозы 0,5% содержание каждого компонента составляло 5 мг/мл, что соответствовало 1 мг на одну ноздрю, 2 мг за одно введение и 4 мг/сут для каждого вещества.

Выбор концентраций мометазона фуората 0,05% и декспантенола 5% в составе исследуемой интраназальной комбинации был обусловлен необходимостью достижения оптимального соотношения между ожидаемой фармакологической эффективностью и безопасностью местного применения.

Мометазона фуорат был выбран в концентрации 0,05%, поскольку данная концентрация соответствует фармакологически обоснованному диапазону, применяемому для интраназальных лекарственных форм мометазона фуората в клинической практике [20, 22]. Декспантенол был использован в концентрации 5%, поскольку такая концентрация является достаточной для реализации его местного репаративного действия [8].

Выбор компонентов был основан на необходимости объединить в одной лекарственной форме противовоспалительное, репаративное, увлажняющее и мукоадгезивное действие. При этом МФ и декспантенол выступают в качестве основных фармакологически активных веществ, тогда как гиалуроновая кислота и гипромеллоза обеспечивают дополнительные фармакологические и биофармацевтические свойства, прежде всего увлажнение слизистой оболочки и пролонгирование контакта препарата с поверхностью эпителия. Проведённые *in vitro* исследования показали, что предложенная композиция обладает выраженными адгезивными свойствами: сила отрыва от муциновой подложки составила $18,2 \pm 1,7$ Н, а скорость стекания – $20,6 \pm 3,5$ мм/мин, тогда как раствор без гипромеллозы демонстрировал силу отрыва лишь $10,0 \pm 1,9$ Н, а раствор плацебо (буфер) не проявлял мукоадгезии вовсе. Кроме того, статический отпечаток факела распыла характеризовался оптимальным соотношением зон: внутренняя плотная зона составила всего 6,7–8,3 %, рабочая зона – 78,4–80,8 %, а зона разброса – 10,5–12,3 %, что свидетельствует о формировании мелкодисперсного аэрозоля с равномерным покрытием слизистой.

В настоящем исследовании была проведена экспериментальная оценка эффективности комбинации на модели МР и безопасности при интраназальном введении.

В эксперименте задействовано 3 группы кроликов с индуцированным МР, которым проводилось лечение МФ, декспантенолом или разработанной комбинацией. Результаты

гистологии и ФПГ сопоставляли с группой здоровых и группой с индуцированным МР, но не проходящего никакого лечения. Выборка в каждой группе состояла из 3 животных, что является статистически достаточным и этически обоснованным. ЛС вводились каждый день по 200 мкл/ноздрю в течение двух недель каждодневно.

В группе животных с моделью МР без последующего фармакологического воздействия сохранялись выраженные патологические изменения слизистой оболочки полости носа, включающие дистрофические изменения реснитчатого эпителия, десквамацию эпителиальных клеток, нарушение состояния бокаловидных клеток, признаки сосудистой реакции и воспалительной перестройки ткани. Данные изменения отражают типичную морфологическую картину медикаментозно-индуцированного повреждения, при котором длительное воздействие α -адреномиметика приводит к нарушению сосудистой регуляции, ишемическому стрессу, повреждению эпителиального слоя и поддержанию хронического воспаления. Следовательно, в группе «МР без лечения» отсутствие спонтанного полного восстановления слизистой оболочки после прекращения моделирующего воздействия свидетельствует о стойкости сформированных изменений и подтверждает адекватность созданной экспериментальной модели для оценки фармакологической активности исследуемых препаратов.

При применении декспантенола в качестве монотерапии отмечалась положительная, но неполная динамика восстановления слизистой оболочки полости носа. С морфологической точки зрения это выражалось в уменьшении выраженности части повреждающих изменений по сравнению с группой «МР без лечения», однако сохранялись признаки реактивной перестройки эпителия и сосудистого компонента. Полученные данные соответствуют фармакологическому профилю декспантенола: его основное действие связано с поддержкой репаративных процессов, улучшением состояния эпителиального барьера и восстановлением повреждённых тканей, но он не является выраженным противовоспалительным средством. Следовательно, изолированное применение декспантенола способно частично улучшать морфологическое состояние слизистой оболочки, но не обеспечивает полноценного подавления воспалительного и сосудистого компонентов МР.

Группа, получавшая МФ в виде монотерапии, продемонстрировала более выраженное восстановление морфологической структуры слизистой оболочки полости носа по сравнению с группой декспантенола. Мометазона фуруат обладает выраженным противовоспалительным действием, подавляет клеточную инфильтрацию, уменьшает сосудистую проницаемость и снижает выраженность отёка. Однако не наблюдалось полного восстановления микроциркуляторной реакции.

Наиболее показательные результаты были получены в группе, где применялась оригинальная комбинация МФ, декспантенола, гиалуроновой кислоты и гипромеллозы. В этой

группе гистологическая картина максимально приближалась к состоянию здоровых животных: отмечалось восстановление структуры реснитчатого эпителия, уменьшение десквамации, снижение выраженности воспалительной инфильтрации и нормализация сосудистого компонента. Данный результат позволяет говорить о комплексном фармакодинамическом эффекте разработанной лекарственной формы. Противовоспалительное действие МФ в составе комбинации дополнялось репаративным действием декспантенола, увлажняющими свойствами гиалуроновой кислоты, а также мукоадгезивным эффектом гипромеллозы, увеличивающим продолжительность контакта действующих веществ со слизистой оболочкой.

Настоящая работа имеет преимущество перед значительной частью ранее опубликованных исследований, поскольку эффективность разработанной комбинации оценивалась не только по гистологическим признакам, но и по функциональному состоянию микроциркуляции слизистой оболочки полости носа. В большинстве работ по изучению терапии МР основными объективными методами выступали риноманометрия, риностереометрия, акустическая ринометрия, оценка мукоцилиарного клиренса или гистологический анализ [158]. Эти методы информативны, однако они либо характеризуют преимущественно проходимость носовых ходов, либо отражают морфологическое состояние ткани в конечной точке эксперимента. В отличие от них, ФПГ позволяет количественно оценивать динамическое кровенаполнение и сосудистую реактивность слизистой оболочки в ответ на провокационное воздействие.

Методологическая обоснованность применения ФПГ для оценки микроциркуляции слизистой оболочки подтверждается рядом экспериментальных и клинических работ, в которых ФПГ использовалась для количественного анализа тканевой перфузии. Так, U. Rubins и соавт. (2019) показали возможность неинвазивной оценки перфузии слизистой оболочки полости рта методом ФПГ, при этом изменения микроциркуляции десны регистрировались с использованием видеокамеры, светодиодного источника и узкополосного фильтра 540 нм [138]. Близкие по методологии данные были получены при эндоскопической ФПГ мягкого неба и миндалин, где пространственно-временная обработка видеоряда позволяла строить карты амплитуды и частоты ФПГ-сигнала и количественно оценивать микрососудистую перфузию слизистой оболочки в ЛОР-области [119]. Дополнительное подтверждение применимости ФПГ для оценки тканевого кровотока получено в хирургических исследованиях. А. А. Камшилин и соавт. (2022) использовали ФПГ для мониторинга изменений тканевой перфузии во время абдоминальных операций [102], а В. А. Кащенко и соавт. (2022) сопоставили результаты ФПГ с данными индоцианин-зелёной флуоресцентной ангиографии, что усиливает доказательность метода как инструмента объективной оценки перфузии [110]. Таким образом, использование ФПГ в настоящей работе для анализа сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа является методологически обоснованным, поскольку данный подход уже продемонстрировал

применимость для неинвазивного мониторинга перфузии слизистых оболочек, в том числе в ЛОР-области. Слизистая оболочка полости носа, как и слизистая оболочка ротоглотки, является хорошо васкуляризированной тканью, состояние которой во многом определяется динамикой микроциркуляции, поэтому регистрация ФПГ сигнала в ответ на локальную холодовую провокацию позволяет объективизировать сосудистую реактивность, которая является одним из ключевых функциональных компонентов МР. В настоящем исследовании показатели ФПГ позволили показать, что МР сопровождается не только морфологическим повреждением слизистой оболочки, но и нарушением её сосудистой адаптации.

По данным ФПГ, у здоровых животных амплитуда ФПГ до стимуляции равнялась $0,0108 \pm 0,0024$, непосредственно после охлаждения возрастала до $0,0179 \pm 0,0032$, а через 5 минут составляла $0,0157 \pm 0,0007$. Соответственно, показатель R0 оказался равен $1,702 \pm 0,331$, а R5 - $1,527 \pm 0,382$. Эти значения можно рассматривать как функциональный ориентир нормальной сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа в условиях данного эксперимента.

В группе животных с моделированным МР, не получавших терапии, исходный уровень ФПГ-сигнала ($0,0110 \pm 0,0012$) практически не отличался от такового у здоровых особей. Однако реакция на холодовую пробу была резко ослаблена: сразу после охлаждения амплитуда возросла незначительно — до $0,0113 \pm 0,0013$, а через 5 минут снизилась до $0,0087 \pm 0,0004$. Вследствие этого индекс ранней сосудистой реакции R0 уменьшился до $1,040 \pm 0,174$, а индекс отсроченного ответа R5 — до $0,804 \pm 0,111$. Различия между группами «Здоровые» и «МР без лечения» были статистически значимыми как для R0 ($p=0.000$), так и для R5 ($p=0.000$), что подтверждает наличие выраженного нарушения сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа при сформированном МР.

Таким образом, при МР нарушалась не столько исходная амплитуда ФПГ-сигнала, сколько способность сосудистого русла слизистой оболочки полости носа адекватно реагировать на холодовой стимул. Это имеет важное патофизиологическое значение, поскольку указывает на функциональную несостоятельность микроциркуляторного русла. Снижение R0 отражает ослабление ранней сосудистой реакции, а снижение R5 - нарушение отсроченного восстановления кровенаполнения после провокационного воздействия. С учётом известных механизмов развития МР данные изменения могут быть связаны с десенситизацией α -адренорецепторов, нарушением вазомоторной регуляции, хронической сосудистой дисфункцией и повреждением эпителиально-стромального микроокружения.

В группе животных, получавших декспантенол, исходная амплитуда ФПГ составляла $0,0095 \pm 0,0024$, сразу после холодовой провокации — $0,0109 \pm 0,0016$, через 5 минут — $0,0101 \pm 0,0031$. Значение R0 в данной группе составило $1,184 \pm 0,186$, а R5 — $1,078 \pm 0,211$. По сравнению с группой «МР без лечения» отмечалось умеренное увеличение обоих показателей,

что свидетельствует о частичном восстановлении сосудистой реактивности. Однако показатель R0 статистически значимо отличался от уровня здоровых животных ($p=0,000$), а показатель R5 также оставался ниже нормы и отличался от группы «Здоровые» ($p=0,011$). При этом для R5 различия между группами «МР без лечения» и «Декспантенол» были статистически значимыми ($p=0,011$), тогда как для R0 значимого различия между этими группами не выявлено ($p=0,161$).

Следовательно, декспантенол оказывал преимущественно частичное восстановительное действие, более заметное в отношении отсроченного сосудистого ответа, чем ранней реакции. Это сопоставимо с его фармакологическим профилем: декспантенол способен поддерживать репаративные процессы и восстановление эпителиального барьера, однако не обладает выраженным самостоятельным противовоспалительным действием. Поэтому изолированное применение декспантенола не обеспечивало полной нормализации микроциркуляторной функции слизистой оболочки полости носа.

В группе МФ исходная амплитуда ФПГ составляла $0,0111 \pm 0,0060$, сразу после провокации — $0,0141 \pm 0,0074$, через 5 минут — $0,0094 \pm 0,0005$. Показатель R0 достигал $1,555 \pm 0,916$, а R5 — $1,204 \pm 0,809$. По абсолютным значениям данные показатели приближались к уровню здоровых животных, однако характеризовались выраженной вариабельностью. Статистически значимых различий между группой «Мометазона фуруат» и группой «МР без лечения» не выявлено ни по R0 ($p=0,546$), ни по R5 ($p=0,666$). Одновременно отсутствовали значимые различия между группами «Здоровые» и «Мометазона фуруат» по R0 ($p=0,297$) и R5 ($p=0,222$).

Данные результаты указывает на неоднородность функционального ответа при монотерапии МФ. С одной стороны, противовоспалительный эффект препарата мог способствовать восстановлению сосудистой реактивности у части животных. С другой стороны, высокая вариабельность значений R0 и R5 свидетельствует о нестабильности микроциркуляторного ответа при изолированном противовоспалительном воздействии. Вероятно, подавление воспаления не всегда достаточно для полноценного восстановления сосудистой регуляции, если сохраняются нарушения эпителиального барьера.

Наиболее значимая динамика была выявлена в группе применения оригинальной комбинации, включавшей МФ, декспантенол, гиалуроновую кислоту и гипромеллозу. В этой группе исходная амплитуда ФПГ составляла $0,0093 \pm 0,0027$, сразу после холодовой провокации увеличивалась до $0,0142 \pm 0,0076$, а через 5 минут составляла $0,0122 \pm 0,0055$. Показатель R0 был равен $1,446 \pm 0,412$, а показатель R5 — $1,248 \pm 0,295$. По сравнению с группой «МР без лечения» в группе «Комбинация» отмечалось статистически значимое увеличение как R0 ($p=0,014$), так и R5 ($p=0,002$), что свидетельствует о восстановлении раннего и отсроченного сосудистого ответа слизистой оболочки полости носа. При этом между группой «Комбинация» и группой «Здоровые» статистически значимых различий не выявлено: для R0 значение $p=0,136$, для R5 —

$p=0,222$. Данный результат имеет принципиальное значение, поскольку указывает на функциональное приближение микроциркуляторного ответа к уровню интактных животных. Таким образом, применение разработанной оригинальной лекарственной комбинации сопровождалось восстановлением способности сосудистого русла слизистой оболочки полости носа реагировать на провокационный стимул по типу, близкому к физиологическому.

Дополнительным подтверждением преимущества комбинированного состава служит анализ интегральной метрики отношения амплитуд ФПГ до и после провокационного воздействия. Медианное значение данной метрики в группе «Здоровые» составляло 1,48 при диапазоне 1,07–2,18 и границах 75 % интервала 1,25–1,88. В группе «МР без лечения» медиана снижалась до 0,76 при диапазоне 0,67–0,97 и границах 75 % интервала 0,72–0,89, что демонстрирует резкое снижение сосудистой реактивности. В группе «Декспантенол» медиана составляла 1,35 при диапазоне 0,74–1,55, в группе «Мометазона фуруат» — 0,87 при широком диапазоне 0,42–2,46, а в группе «Комбинация» — 1,07 при более узком диапазоне 0,84–1,38.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что МР сопровождается выраженным снижением интегральной сосудистой реактивности по данным ФПГ. В группе «Комбинация», получавшей МФ, декспантенол, ГК и гипромеллозу, улучшение гистологической картины сопровождалось более высокими значениями показателей сосудистой реактивности по сравнению с группой «МР без лечения». Среднее значение R_0 составило $1,446 \pm 0,412$ против $1,040 \pm 0,174$, а R_5 — $1,248 \pm 0,295$ против $0,804 \pm 0,111$ соответственно. Направление этих различий согласуется с улучшением функционального состояния сосудистого русла слизистой оболочки на фоне комбинированного лечения.

Статистически значимых различий между группой «Комбинация» и здоровыми животными по показателям R_0 и R_5 не выявлено.

Гистологическое исследование характеризует структурные изменения слизистой оболочки, а ФПГ дополняет их оценкой сосудистого ответа. Сопоставление этих данных помогает оценить, сопровождается ли уменьшение повреждения ткани улучшением её функции. Для определения пороговых значений показателей ФПГ, позволяющих отличать нормальную сосудистую реактивность от сохраняющихся нарушений при МР, необходимы исследования на большей выборке.

Отдельного обсуждения требует режим двукратного интраназального введения оригинальной комбинации, поскольку мометазона фуруат в большинстве стандартных схем терапии аллергического ринита применяется 1 раз в сутки [20, 22]. В настоящем исследовании выбор двукратного введения был обусловлен не стремлением к увеличению стероидной нагрузки, а необходимостью обеспечить стабильную локальную экспозицию компонентов на слизистой оболочке полости носа в условиях экспериментального МР, сопровождающегося

выраженным повреждением эпителия, нарушением микроциркуляции и снижением барьерной функции слизистой оболочки полости носа.

При этом расчет суммарной суточной дозы показал, что даже при экспериментальном режиме 200 мкл в каждую ноздрю 2 раза в сутки суточная доза МФ составляла 400 мкг. Данная величина не превышает дозовый диапазон, применяемый для интраназальных препаратов МФ при более выраженной воспалительной патологии полости носа. Дополнительным фактором безопасности является фармакокинетический профиль МФ: при интраназальном применении он характеризуется преимущественно локальным действием и низкой системной биодоступностью, составляющей менее 1%. Следовательно, двукратное введение исследуемой комбинации не приводило к превышению допустимой суточной экспозиции мометазона фууроата и не должно рассматриваться как фактор риска системной передозировки глюкокортикостероида.

Исследуемая комбинация также была оценена на фармакологическую безопасность при повторном 28-дневном интраназальном введении. Эксперимент выполняли на половозрелых аутбредных крысах обоих полов, разделенных на группы, получавшие препарат в объемах 50 мкл, 200 мкл и 800 мкл, а также контрольную группу с плацебо (0,9% раствор NaCl в объеме 800 мкл).

На протяжении всего эксперимента у животных не зафиксировано изменений в общем состоянии, поведении или вегетативных реакциях. Сохранены физиологические параметры: состояние шерстного покрова, слизистых оболочек, глаз, аппетита и характера стула. Клинические наблюдения не выявили нарушений дыхания, двигательной активности или социального взаимодействия. Статистический анализ динамики массы тела продемонстрировал отсутствие значимых различий между опытными и контрольными группами как у самцов, так и у самок.

Функциональные тесты, включая оценку сердечно-сосудистой системы (ЭКГ) и поведенческий тест «Открытое поле», подтвердили отсутствие влияния препарата на биоэлектрическую активность сердца, двигательные и когнитивные функции. Показатели горизонтальной и вертикальной активности, а также исследовательское поведение (количество обследований отверстий) соответствовали контрольным значениям.

Лабораторные исследования не выявили статистически значимых отклонений в опытных группах. Миелограмма оставалась в пределах физиологической нормы, что исключает миелотоксическое действие препарата.

Патоморфологический анализ, проведенный на 29-е и 43-и сутки, не обнаружил структурных аномалий внутренних органов или признаков цитотоксичности. Гистологическая архитектура тканей соответствовала контрольным образцам, подтверждая отсутствие органопатологии. Локальное применение не вызвало раздражения слизистой носа даже при

максимальной дозе (800 мкл). Реснитчатый эпителий носа с сохранённой мукоцилиарной активностью, подслизистый слой без нейтрофильной инфильтрации. Гиалиновый хрящ с чёткими контурами, стромальные сосуды без полнокровия. Отсутствовали эрозии, изъязвления или гранулематозные реакции.

Результаты исследования свидетельствуют о безопасности комбинированного препарата при длительном интраназальном введении в указанных дозах. Отсутствие системной токсичности, нарушений гомеостаза и органных повреждений позволяет рассматривать данную лекарственную форму как перспективную для дальнейших клинических испытаний.

Отдельного обоснования требует использование разных видов лабораторных животных в блоках оценки эффективности и безопасности. В исследовании специфической фармакологической активности были использованы кролики, поскольку данный вид является методически удобным и биологически релевантным для экспериментальных работ, связанных с полостью носа [73, 148]. По сравнению с мелкими грызунами, анатомические размеры полости носа кролика позволяют более корректно выполнять локальные интраназальные манипуляции, получать репрезентативный материал слизистой оболочки для гистологического исследования, а также проводить бесконтактную фотоплетизмографическую оценку микроциркуляции слизистой оболочки полости носа.

В то же время блок токсикологической оценки был выполнен на крысах, так как они являются стандартным лабораторным видом животных для данной части эксперимента в соответствии с регуляторными требованиями РФ [34]. Применение разных видов животных не является методическим противоречием, а отражает различие целей двух экспериментальных блоков: кролики были выбраны как оптимальная модель для воспроизведения МР и оценки локальной эффективности терапии, тогда как крысы использовались для оценки общетоксического и местнораздражающего действия.

Таким образом, объединение МФ, декспантенола и гиалуроновой кислоты, гипромеллозы представляет собой перспективный комплексный подход, направленный на решение ключевых патологических изменений в слизистой оболочке полости носа (воспаление, нарушение микроциркуляции) и обеспечить в условиях полости носа (на фоне мукоцилиарного клиренса) пролонгированный эффект за счет мукоадгезии, что позволяет существенно улучшить клинические исходы и восстановление нормального состояния слизистой оболочки полости носа. Комбинация доказала свою эффективность и безопасность на экспериментальной модели кролика и в дальнейшем может быть предложена для терапии МР, но требует дальнейших клинических исследований. Предлагаемый метод оценки микроциркуляции слизистой оболочки полости носа с использованием неинвазивной ФПГ в эксперименте продемонстрировал чувствительность к изменениям при развитии МР и на фоне проводимой терапии, что позволит

в дальнейшем применять его в клинической практике для объективного мониторинга состояния слизистой оболочки полости носа и эффективности лечения.

Разработка данной комбинации имеет важное значение для повышения эффективности лечения МР, сокращения числа осложнений и обеспечения долгосрочной ремиссии, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и снижению экономического бремени для системы здравоохранения.

Ограничением исследования является отсутствие группы сравнения с зарегистрированным референтным препаратом для прямой оценки преимущества разработанной лекарственной формы над существующими препаратами, применяемыми в клинической практике. Полученные данные обосновывают необходимость последующего сравнительного исследования с включением референтного препарата.

Однако полученные в ходе диссертационного исследования результаты создают основу для дальнейшего развития научных и практических направлений, связанных с лечением МР. Экспериментально обоснованная эффективность и безопасность оригинальной комбинированной лекарственной формы пролонгированного действия, включающей МФ и декспантенол на мукоадгезивной основе с гиалуроновой кислотой и гипромеллозой, подтверждают целесообразность перехода к следующему этапу — клиническим исследованиям с участием пациентов.

Перспективным направлением является проведение клинических исследований, направленных на оценку безопасности, переносимости, фармакодинамической эффективности и оптимальных режимов дозирования разработанного препарата у пациентов с МР различной степени тяжести и длительности течения.

Перспективным представляется внедрение в клиническую практику неинвазивных методов функциональной оценки состояния слизистой оболочки полости носа, в частности неинвазивной ФПГ, продемонстрировавшей чувствительность к изменениям микроциркуляции при МР и на фоне терапии. Дальнейшая адаптация и стандартизация данного метода могут расширить диагностические возможности оториноларингологов и обеспечить объективный мониторинг эффективности лечения в амбулаторных условиях.

Практическое использование результатов исследования возможно в деятельности врачей-оториноларингологов при выборе патогенетически обоснованных консервативных методов лечения МР, особенно у пациентов с начальными и умеренными формами заболевания, что позволит снизить потребность в хирургических вмешательствах. Кроме того, результаты работы могут быть использованы в образовательных программах медицинских вузов.

Таким образом, результаты диссертационного исследования обладают значительным потенциалом для дальнейшего научного развития и практического применения, а их клиническая

реализация требует проведения многоцентровых контролируемых исследований и последующей интеграции полученных данных в клинические рекомендации и повседневную практику врачей-оториноларингологов.

ВЫВОДЫ

1. Научно обоснован состав, разработана оригинальная интраназальная комбинированная лекарственная форма, содержащая мометазона фуруат 0,05%, декспантенол 5%, гиалуроновую кислоту 0,5% и гипромеллозу 0,5% на фосфатном буфере. Включение гидрофильных полимеров (гиалуроновой кислоты и гипромеллозы) обеспечивает ее целевые биофармацевтические свойства: повышение вязкости, мукоадгезию и пролонгированное увлажняющее действие на слизистую оболочку полости носа.

2. Разработана и валидирована экспериментальная модель медикаментозного ринита на кроликах породы Советская шиншилла, воспроизводящая ключевые патоморфологические признаки заболевания: дистрофические изменения и десквамацию многорядного реснитчатого эпителия, нарушение состояния бокаловидных клеток, воспалительную клеточную инфильтрацию, отек и фиброзную перестройку собственной пластинки слизистой оболочки, а также изменения сосудистой реактивности в ней.

3. Доказана специфическая фармакологическая активность разработанной лекарственной комбинации *in vivo*. По данным гистологических исследований зафиксированы восстановление архитектоники многорядного реснитчатого эпителия, уменьшение десквамации и дистрофических изменений, снижение выраженности воспалительной инфильтрации и отека слизистой оболочки полости носа. По данным неинвазивной фотоплетизмографии на 14-е сутки фармакотерапии показатели сосудистой реактивности в опытной группе, получавшей комбинированную терапию, статистически значимо улучшились по сравнению с группой контроля без лечения ($R0$: $p=0,014$; $R5$: $p=0,002$) и не имели статистически значимых различий со значениями здоровых животных ($R0$: $p=0,136$; $R5$: $p=0,222$), что свидетельствует о функциональном восстановлении микроциркуляции.

4. В доклиническом исследовании *in vivo* доказаны безопасность и благоприятная местная переносимость разработанной лекарственной комбинации. При хроническом интраназальном введении препарата в течение 28 дней не зарегистрировано общетоксического влияния на функциональное состояние внутренних органов по клиническим, лабораторным и инструментальным данным, а также местнораздражающего эффекта на слизистую оболочку полости носа.

5. Полученные результаты комплексного доклинического исследования оригинальной интраназальной комбинации обосновывают перспективность ее дальнейшего изучения в клинической оториноларингологии в качестве патогенетического средства для терапии медикаментозного ринита, обладающего противовоспалительным, репаративным и мукоадгезивным эффектами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная и валидированная экспериментальная модель медикаментозного ринита рекомендуется к использованию в доклинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности новых лекарственных средств для интраназального применения.

2. Метод неинвазивной фотоплетизмографии рекомендуется в качестве объективного высокочувствительного метода для динамической оценки состояния кровеносных сосудов слизистой оболочки полости носа у экспериментальных животных с целью контроля эффективности терапии.

3. Полученные экспериментальные данные обосновывают целесообразность дальнейших исследований разработанной оригинальной интраназальной комбинации пролонгированного действия с целью оценки ее терапевтического потенциала у пациентов с медикаментозным ринитом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АР – аллергический ринит
- АТФ – аденозин-5'-трифосфат
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ГК – гиалуроновая кислота
- ГОСТ – государственный стандарт
- ДП – декспантенол
- ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды
- ЛС – лекарственное средство
- МР – медикаментозный ринит
- МФ – мометазона фуруат
- НАР – неаллергический ринит
- ПВ – протромбиновое время
- ФДЭ – фосфодиэстераза
- ФППГ – фотоплетизмография
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
- ЭКГ – электрокардиограмма
- FDA – Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и лекарствами
- GLP – Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика
- IL – interleukin, интерлейкин
- NAR – nasal airway resistance, носовое сопротивление
- NOSE – nasal obstruction symptom evaluation, симптомы обструкции носа
- PNIF – peak nasal inspiratory flow, пиковая скорость инспираторного потока
- SNOT 22 – Sino-Nasal Outcome Test 22, сино-назальный тест
- VAS – the visual analogue scale, визуальная аналоговая шкала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аква Марис Плюс : инструкция по применению : показания, противопоказания, побочное действие : описание Aqua Maris Plus спрей назальный : фл. 30 мл 1 шт. с распылит. устройством (33845) : [электронный ресурс] // Vidal.ru : справочник лекарственных средств. – 2018. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/aqua_maris_plus__33845 (дата обращения: 08.04.2026).
2. Анурова, М. Н. Изучение современных требований к разработке и стандартизации вагинальных гелей / М. Н. Анурова, А. А. Дрыгина, Е. О. Бахрушина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 10. – С. 334–336.
3. Большакова, Е. С. Эффективность лазерной редукции нижних носовых раковин при медикаментозном рините / Е. С. Большакова, Е. П. Меркулова, А. Кобахидзе // Новости Медико-Биологических Наук. – 2022. – Т. 22. – № 4. – С. 71–76.
4. Бубнова, И. А. Изменения глазной поверхности при длительном ношении мягких контактных линз. Тактика лечения / И. А. Бубнова, Г. Б. Егорова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 32–36.
5. Владимирова, Т. Ю. Применение интраназальных глюкокортикостероидов в лечении персистирующего аллергического ринита после перенесенной инфекции COVID-19 / Т. Ю. Владимирова, А. М. Попова, М. Н. Попов // Медицинский Совет. – 2022. – № 16(8). – С. 106–110.
6. Влияние серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс с моделью медикаментозного ринита / А. В. Безбрызгов, Р. Р. Нигматуллина, Г. Ф. Абзалетдинова, Е. С. Иванова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2025. – № 1.
7. Возможности применения хлорамфеникола в составе мази в практике оториноларинголога / К. К. Баранов, Е. Н. Котова, Э. О. Вязьменов [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2025. – № 9. – С. 500–507.
8. Декспантенол : инструкция по применению : показания, противопоказания, побочное действие : описание Dexpanthenol мазь для наружного применения 5 % : тубы 25 г или 30 г (31707) : [электронный ресурс] // Vidal.ru : справочник лекарственных средств. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/dexpanthenol__31707 (дата обращения: 18.06.2026).
9. Значение показателей «Вязкость» и «Плотность» для контроля качества ряда стерильных лекарственных форм / И. В. Сакаева, К. А. Биченова, Р. А. Лавренчук, Е. И. Саканян // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 4.
10. Исламов, Р. А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных / Р. А. Исламов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 489–492.
11. Камашева, Г. Р. Топические кортикостероиды в терапии медикаментозного ринита / Г.

Р. Камашева, О. Н. Сигитова, А. Г. Щербакова // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – № Приложение 1.

12. Клинические рекомендации. Аллергический ринит / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – Москва: Без издательства, 2024.

13. Клиническое и экспериментальное обоснование применения фенилэфрина с гипромеллозой в лечении перенапряжения аккомодации у пациентов с миопией / М. В. Махова, Е. В. Ших, В. В. Страхов [и др.] // РМЖ Клиническая офтальмология. – 2023. – Т. 23. – № 1. – С. 33–38.

14. Кокорина, В. Э. Сравнительный анализ эффективности консервативного лечения медикаментозного ринита у пациентов с аллергическим ринитом / В. Э. Кокорина, И. А. Быков // Российская Ринология. – 2023. – Т. 31. – № 1. – С. 37–43.

15. Ксилометазолин инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Xylometazoline спрей назальный эвкалиптовый 0.1%: фл. 10 мл или 20 мл (30279) - справочник препаратов и лекарств, 2019. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/xylometazoline__30279 (дата обращения: 08.04.2026).

16. Лекарственно- индуцированный ринит / О. Д. Остроумова, Е. В. Ших, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85. – № 3. – С. 75–82.

17. Лопатин, А.С. Особенности хирургического лечения перфораций перегородки носа / А. С. Лопатин, Е. В. Овчинникова // Вестник оториноларингологии. – 2012. – Т. 77. – № 2. – С. 13–17.

18. Медикаментозный ринит / Н. Л. Кунельская, Г. Ю. Царапкин, М. Е.Артемов, Е. В. Горювая // РМЖ. – 2013. – Т. 21. – № 11. – С. 558–559.

19. Момат Рино : инструкция по применению : показания, противопоказания, побочное действие : описание Momate Rhino спрей назальный дозированный 50 мкг/1 доза : фл. 60 или 120 доз с дозирующим устройством (46558) : [электронный ресурс] // Vidal.ru : справочник лекарственных средств. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/momate-rhino> (дата обращения: 07.06.2026).

20. Морфологические изменения при заживлении ишемизированной кожной раны при использовании оригинальной комбинации бензалкония хлорида, декспантенола, пентоксифиллина / П. А. Буканова, А. Г. Терехов, Е. С. Мишина [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т. 14. – №3. – С. 5–9.

21. Мушникова, Ю. В. Возможности терапии интраназальными глюкокортикостероидами в ринологии / Ю. В. Мушникова, И. Г. Арустамян // Российская оториноларингология. – 2015. – № 1 (74). – С. 84–87.

22. Назонекс : инструкция по применению : показания, противопоказания, побочное

действие : описание Nasonex спрей назальный дозированный 50 мкг/1 доза : фл. 10 г (60 доз) 1 шт. или 15 г (120 доз) 1, 2, 3 шт. в компл. с дозир. устройством (1160) : [электронный ресурс] // Vidal.ru : справочник лекарственных средств. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/nasonex__1160 (дата обращения: 07.06.2026).

23. Ненашева, Н. М. Эффективность и безопасность препарата Момат Рино (мометазона фуроат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования / Н. М. Ненашева, Н. И. Ильина, Н. Г. Бердникова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – № 11. – С. 102–109.

24. Носуля, Е. В. Медикаментозный ринит / Е. В. Носуля // Вестник Оториноларингологии. – 2017. – Т. 82. – № 3. – С. 84–90.

25. Озерская, И. В. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / И. В. Озерская, Н. А. Геппе, У. С. Малявина // Доктор.ру. – 2018. – № 11 (155). – С. 50–56.

26. Оригинальная интраназальная комбинация для лечения медикаментозного ринита: оценка эффективности и безопасности на экспериментальных животных / Е. А. Смолярчук, С. Ян, В. М. Свистушкин [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13. – № 3. – С. 142–156.

27. Офтальмологические препараты в профилактике и лечении компьютерного зрительного синдрома / Т. В. Потупчик, Е. В. Окладникова, Л. С. Эверт [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 7. – С. 39–46.

28. Подводные рифы медикаментозного ринита / А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко, Ю. О. Николаева [и др.] // Эффективная Фармакотерапия. – 2025. – Т. 21. – № 5. – С. 12–18.

29. Поляков, Д. П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков / Д. П. Поляков // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – № 11. – С. 94–98.

30. Пшеничная, Е. В. Деконгестанты и их побочные действия в лечении острого ринита у детей (клинический пример) / Е. В. Пшеничная, А. П. Дудчак, Н. А. Усенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 3(74). – С. 50–53.

31. Разработка экспериментальной модели медикаментозного ринита на кроликах / В. М. Свистушкин, К. В. Еремеева, С. Ян [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2025. – Т. 90. – № 3. – С. 46–52.

32. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Таможенные документы // Альта-Софт. – Текст : электронный. – URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/23rk0033/> (дата обращения: 07.05.2026).

33. Ринит как проявление нежелательного действия лекарственных средств / М. Р. Конорев,

И. И. Крапивко, Т. М. Соболенко [и др.] // Вестник Фармации. – 2019. – № 1 (83). – С. 71–79.

34. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с. – ISBN 978-5-8125-1466-3.

35. Савлевич, Е. Л. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита / Е. Л. Савлевич, В. А. Черенкова, А. Ю. Молодницкая // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 73–78.

36. Свистушкин, В. М. Сравнение эффективности лазерного и радиоволнового методов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом / В. М. Свистушкин, Е. С. Щенникова, Э. В. Синьков // Медицинский Совет. – 2021. – № 12. – С. 116–122.

37. Фармакологическая эффективность комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола при лечении инфицированных ожогов роговицы / Д. М. Ярмamedов, М. В. Медведева, В. А. Липатов [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7. – № 4. – С. 388–399.

38. Федин, А. В. Сравнительная оценка хирургических методов лечения медикаментозного ринита / А. В. Федин, Н. С. Алексеева, В. С. Пояркова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 4(70). – С. 86–88.

39. Фундаментальная и прикладная технологии диагностики нарушения двигательной активности реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей / Г. П. Захарова, В. В. Шабалин, Н. И. Иванов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2021. – Т. 20. – № 3(112). – С. 27–32.

40. Шиленкова, В. В. Медикаментозный ринит вопросы и ответы / В. В. Шиленкова // Медицинский Совет. – 2017. – № 8. – С. 112–115.

41. Эдже, М. А. Современные комбинированные средства в лечении пациентов с ринитом различного генеза / М. А. Эдже, А. Ю. Овчинников // Медицинский совет. – 2016. – № 9. – С. 48–52.

42. 3D printing technologies in the development of a biorelevant in vitro model of the nasal cavity: new step of intranasal drugs quality assessment / E. Bakhrushina, I. Mikhel, X. Yang [et al.] // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2025. – Vol. 17. – № 4. – P. 66-76.

43. A new look at the essence of the imaging photoplethysmography / A. A. Kamshilin, E. Nippolainen, I. S. Sidorov [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 10494.

44. Abi Zeid Daou, C. Hyaluronic acid in rhinology: its uses, advantages and drawbacks-a review / C. Abi Zeid Daou, Z. Korban // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2023. – Vol. 75. – Suppl 1. – P. 696–704.

45. Adenoid hypertrophy-diagnosis and treatment: the new S2k guideline / Z. Ahmad, K. Krüger, J. Lautermann [et al.] // HNO. – 2023 Aug. – Vol. 71. – Suppl 1. – P. 67–72.

46. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance / A. Niedzielski, L. P. Chmielik, G. Mielnik-Niedzielska [et al.] // *BMJ Paediatr Open*. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. e001710.
47. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider / P. V. Turner, T. Brabb, C. Pekow, M. A. Vasbinder // *J Am Assoc Lab Anim Sci*. – 2011. – Vol. 50. – № 5. – P. 600–613.
48. Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals / A. M. Juncan, D. G. Moisă, A. Santini [et al.] // *Molecules*. – 2021 Jul 22. – Vol. 26. – № 15. – P. 4429.
49. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline / B. Haenisch, J. Walstab, S. Herberhold [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – № 6. – P. 729–739.
50. Alterations in oral–nasal–pharyngeal microbiota and salivary proteins in mouth-breathing children / C. Fan, L. Guo, H. Gu [et al.] // *Front Microbiol*. – 2020. – Vol. 11.
51. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion / S. Morris, R. Eccles, S. J. Martez [et al.] // *Am J Rhinol*. – 1997. – Vol. 11. – № 2. – P. 109–115.
52. Ashhad, S. Breathing rhythm and pattern and their influence on emotion / S. Ashhad, K. Kam, C. A. Del Negro // *Annu Rev Neurosci*. – 2022. – Vol. 45. – P. 223–247.
53. Assessment of the Prevalence of the use of nasal decongestants among the general population in Saudi Arabia / A. S. Alharthi, S. A. Alharthi, A. F. Altowairqi [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. e31892.
54. Bende, M. Treatment of rhinitis medicamentosa / M. Bende // *American Journal of Rhinology*. – 1996. – Vol. 10. – № 5. – P. 323–326.
55. Bhargava, R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal mometasone furoate nasal spray in children of adenoidal hypertrophy with otitis media with effusion / R. Bhargava, A. Chakravarti // *Am J Otolaryngol*. – 2014. – Vol. 35. – № 6. – P. 766–770.
56. Cervin, A. Intranasal steroids and septum perforation—an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes / A. Cervin, M. Andersson // *Rhinology*. – 1998 Sep. – Vol. 36. – № 3. – P. 128–132.
57. Ceylan, S. Far-infrared treatment of experimental sinusitis in rabbits: a pilot study / S. Ceylan, H. Ozdemir, M. Şerif Aydın // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2023. – Vol. 27. – Suppl 5. – P. 28–33.
58. Clinical impact of nasal obstructive syndrome and its current management Strategies / F. Lizano Guevara, Alberto Rojas Pelaez, Elgarto J. Soto- Junco [et al.] // *Cureus*. – Vol. 17. – № 8. – P. e90762.
59. Combination of mometasone furoate and oxymetazoline for the treatment of adenoid

hypertrophy concomitant with allergic rhinitis: A randomized controlled trial / W. Liu, L. Zhou, Q. Zeng [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7.

60. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose intranasal corticosteroids for moderate-to-severe allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis / K. K. Soe, T. Krikeerati, C. Pheerapanyawaranun [et al.] // *Frontiers in Pharmacology.* – 2023. – Vol. 14.

61. Comparative study of polycomplexes based on Carbopol® and oppositely charged polyelectrolytes as a new oral drug delivery system / R. I. Mustafin, I. I. Semina, V. R. Garipova [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2015. – Vol. 49. – P. 1–6.

62. Consensus on the methodology for experimental studies in allergic rhinitis / M. Kar, N. Bayar Muluk, S. A. Bafaqeeh [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 121. – P. 68–71.

63. Contemporary use of corticosteroids in rhinology / A. Karatzanis, A. Chatzidakis, A. Milioni [et al.] // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2017. – Vol. 17. – № 2. – P. 11.

64. Depression as a risk factor of organic diseases: an international integrative review / T. Bica, R. Castelló, L. L. Toussaint [et al.] // *J Nurs Scholarsh.* – 2017. – Vol. 49. – № 4. – P. 389–399.

65. Depth penetration of light into skin as a function of wavelength from 200 to 1000 nm / L. Finlayson, I. R. M. Barnard, L. McMillan [et al.] // *Photochem Photobiol.* – 2022. – Vol. 98. – № 4. – P. 974–981.

66. Deschuytere, L. Therapeutic efficacy of topical glycerol in atrophic rhinitis: A case series analysis / L. Deschuytere, S. Frank, D. Lubbe // *Journal of the Colleges of Medicine of South Africa.* – 2025. – Vol. 3. – № 1. – P. 5.

67. Dexpantenol: an overview of its contribution to symptom relief in acute rhinitis treated with decongestant nasal sprays / R. Mösges, K. Shah-Hosseini, H. P. Hücke [et al.] // *Adv Ther.* – 2017 Aug. – Vol. 34. – № 8. – P. 1850–1858.

68. Does atopy influence the effectiveness of treatment of adenoid hypertrophy with mometasone furoate? / R. M. Rezende, F. S. Amato, A. P. Barbosa [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 54–56.

69. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods / V. Dremin, I. Kozlov, M. Volkov [et al.] // *J Biophotonics.* – 2019. – Vol. 12. – № 6. – P. e201800317.

70. Edwards, D. A. Mouth breathing, dry air, and low water permeation promote inflammation, and activate neural pathways, by osmotic stresses acting on airway lining mucus / D. A. Edwards, K. F. Chung // *QRB Discov.* – 2023. – Vol. 4. – P. 1–13.

71. Effects of early postoperative nasal decongestant on symptom relief after septoplasty / E. Dağlı, E. Ocak, E. Mirici [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2018. – Vol. 8. – № 12. – P. 1476–1480.

72. Effects of female sex hormone therapy on nasal mucosa / X. Yang, R. B. Zhane, K. V.

Eremeeva [et al.] // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2025. – Vol. 77. – P. 1176–1185.

73. Effects of oral propolis on mucosal wound healing after endoscopic nasal surgery in a rabbit model / E. Kavaz, SÇ. Kurnaz, D. Güvenç [et al.] // Turk Arch Otorhinolaryngol. – 2019. – Vol. 57. – № 2. – P. 68–74.

74. Effects of topical nasal decongestants on histology of nasal respiratory mucosa in rabbits / S. H. Suh, K. M. Chon, Y. G. Min [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 1995. – Vol. 115. – № 5. – P. 664–671.

75. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis / G. N. Gross, G. Berman, N. J. Amar [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2019 Jun 1. – Vol. 122. – № 6. – P. 630–638.

76. Efficacy of combination therapy with mometasone and montelukast versus mometasone alone in treatment of adenoid hypertrophy in children: A systematic review and meta-analysis / M. Joseph, M. Krishna, A. J. Franco [et al.] // Am J Otolaryngol. – 2025. – Vol. 46. – № 1. – P. 104566.

77. Efficacy of hyaluronic acid in the treatment of nasal inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis / H. Liu, Y. Chen, H. Wang [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1350063.

78. Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative medicine / M. Hemshekhar, R. M. Thushara, S. Chandranayaka [et al.] // Int J Biol Macromol. – 2016. – Vol. 86. – P. 917–928.

79. Enhanced bioavailability of metoclopramide HCl by intranasal administration of a mucoadhesive in situ gel with modulated rheological and mucociliary transport properties / N. M. Zaki, G. A. Awad, N. D. Mortada, S. S. Abd Elhady // Eur J Pharm Sci. – 2007. – Vol. 32. – № 4–5. – P. 296–307.

80. Epistaxis risk associated with intranasal corticosteroid sprays: a systematic review and meta-analysis / E. L. Wu, W. C. Harris, C. M. Babcock [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. – Vol. 161. – № 1. – P. 18–27.

81. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins [et al.] // Rhinology. – 2020. – Vol. 58 – Suppl 1. – P. 1–464.

82. Ferguson, B. J. A Study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa / B. J. Ferguson, S. Paramasvaran, E. Rubinstein // Otolaryngol–Head Neck Surg. – 2001. – Vol. 125. – № 3. – P. 253–260.

83. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion / S. Vaidyanathan, P. Williamson, K. Clearie [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – Vol. 182. – № 1. – P. 19–24.

84. Fowler, J. Rhinitis medicamentosa: a nationwide survey of Canadian otolaryngologists / J. Fowler, C. J. Chin, E. Massoud // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 70.
85. Fowler, J. The subtle nuances of intranasal corticosteroids / J. Fowler, B. W. Rotenberg, L. J. Sowerby // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2021. – Vol. 50. – № 1. – P. 18.
86. Gan, J. Who «nose», is it the angiotensin receptor neprilysin inhibitor?: a case series of persistent nasal pruritus in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan / J. Gan, H. Rheault, Y. W. Wong // *Eur Heart J Case Rep.* – 2021. – Vol. 5. – № 12. – P. ytab506.
87. Garantziotis, S. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context / S. Garantziotis, R. C. Savani // *Matrix Biol.* – 2019. – Vol. 78–79. – P. 1–10.
88. Gelardi, M. Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis / M. Gelardi, L. Iannuzzi, N. Quaranta // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – Vol. 3. – № 10. – P. 807–13.
89. Gizurarson, S. The relevance of nasal physiology to the design of drug absorption studies / S. Gizurarson // *Advanced drug delivery reviews.* – 1993. – Vol. 11. – № 3. – P. 329–347.
90. Graf, P. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa / P. Graf // *Clin Ther.* – 1999. – Vol. 21. – № 10. – P. 1749–1755.
91. Graf, P. M. Changes in nasal reactivity in patients with rhinitis medicamentosa after treatment with fluticasone propionate and placebo nasal spray / P. M. Graf, H. Hallén // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* – 1998. – Vol. 60. – № 6. – P. 334–338.
92. Graf, P. M. One year follow-up of patients with rhinitis medicamentosa after vasoconstrictor withdrawal / P. M. Graf, H. Hallén // *Am J Rhinol.* – 1997. – Vol. 11. – № 1. – P. 67–72.
93. Graf, P. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis / P. Graf, J. Enerdal, H. Hallén // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* – 1999. – Vol. 125. – № 10. – P. 1128–1132.
94. Gregory, I. Cochrane corner: Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis / I. Gregory, A. Grewal // *Clin Exp Allergy.* – 2022 Jul. – Vol. 52. – № 7. – P. 836–838.
95. Hallén, H. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa / H. Hallén, J. Enerdal, P. Graf // *Clin Exp Allergy.* – 1997. – Vol. 27. – № 5. – P. 552–558.
96. Harugop, A. S. Comparison between effectiveness of topical mometasone furoate nasal spray versus topical fluticasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis: a one year hospital based study / A. S. Harugop, R. R. Havaladar, P. H. Patil // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 74. – № Suppl 2. – P. 821–825.
97. Horak, F. Effectiveness of twice daily azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis / F. Horak // *Ther Clin Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – № 5. – P. 1009–1022.

98. Hyaluronic acid for post sinus surgery care: systematic review and meta-analysis / E. Fong, M. Garcia, C. M. Woods [et al.] // *J Laryngol Otol.* – 2017. – Vol. 131. – № S1. – P. S2–11.
99. Hyaluronic acid in the third millennium / A. Fallacara, E. Baldini, S. Manfredini [et al.] // *Polymers (Basel).* – 2018. – Vol. 10. – № 7. – P. 701.
100. Hyaluronic acid: redefining its role / G. Abatangelo, V. Vindigni, G. Avruscio [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9. – № 7. – P. 1743.
101. Hypromellose - a traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery / E. Mašková, K. Kubová, B. T. Raimi-Abraham [et al.] // *J Control Release.* – 2020. – Vol. 324. – P. 695–727.
102. Imaging photoplethysmography as an easy-to-use tool for monitoring changes in tissue blood perfusion during abdominal surgery / A. A. Kamshilin, V. V. Zaytsev, A. V. Lodygin, V. A. Kashchenko // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 1143.
103. Impact of Bepanthen and dexpanthenol on human nasal ciliary beat frequency in vitro / W. Behr, H. Li, R. Birk [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2023. – Vol. 280. – № 8. – P. 3731–3736.
104. IMS HEALTH market research and reports repository, 2013. США : база данных. URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data/ims-health-market-research-and-reports-repository> (дата обращения: 08.04.2026).
105. Injectable glycopolypeptide hydrogels as biomimetic scaffolds for cartilage tissue engineering / K. Ren, C. He, C. Xiao [et al.] // *Biomaterials.* – 2015. – Vol. 51. – P. 238–249.
106. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023 / S. K. Wise, C. Damask, L. T. Roland [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2023 Apr. – Vol. 13. – № 4. – P. 293–859.
107. Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / B. Sousa-Pinto, R. J. Vieira, J. Brozek [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 154. – № 2. – P. 340–354.
108. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis / C. Segboer, A. Gevorgyan, K. Avdeeva [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2019. – Vol. 2019. – № 11.
109. Intranasal corticosteroids: topical potency, systemic activity and therapeutic index / P. T. Daley-Yates, D. Larenas-Linnemann, C. Bhargave [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1093–1104.
110. Intraoperative visualization and quantitative assessment of tissue perfusion by imaging photoplethysmography: comparison with ICG fluorescence angiography / V. A. Kashchenko, V. V. Zaytsev, V. A. Ratnikov, A. A. Kamshilin // *Biomed. Opt. Express, BOE.* – 2022. – Vol. 13. – № 7. – P. 3954–3966.
111. Jensen, G. Hyaluronic acid biomaterials for central nervous system regenerative medicine /

G. Jensen, J. L. Holloway, S. E. Stabenfeldt // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 2113.

112. Juto, J. E. Kinetic oscillation stimulation as treatment of non-allergic rhinitis: an RCT study / J. E. Juto, M. Axelsson // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2014. – Vol. 134. – № 5. – P. 506–512.

113. Karalis, N. Breathing coordinates cortico-hippocampal dynamics in mice during offline states / N. Karalis, A. Sirota // *Nat Commun*. – 2022. – Vol. 13. – P. 467.

114. Klopffleisch, R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology—a systematic review / R. Klopffleisch // *BMC Vet Res*. – 2013. – Vol. 9. – P. 123.

115. Lee, M. Focus on phosphodiesterase inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in older men / M. Lee // *Clin Ther*. – 2011. – Vol. 33. – № 11. – P. 1590–1608.

116. Maia, N. de P. D. Otorhinolaryngological adverse effects of urological drugs / N. de P. D. Maia, K. de C. Lopes, F. F. Ganança // *Int Braz J Urol*. – 2021. – Vol. 47. – № 4. – P. 747–752.

117. Marinho, A. Hyaluronic acid: a key ingredient in the therapy of inflammation / A. Marinho, C. Nunes, S. Reis // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. 1518.

118. Mechanically resilient, injectable, and bioadhesive supramolecular gelatin hydrogels crosslinked by weak host-guest interactions assist cell infiltration and in situ tissue regeneration / Q. Feng, K. Wei, S. Lin [et al.] // *Biomaterials*. – 2016. – Vol. 101. – P. 217–228.

119. Microcirculatory perfusion imaging of the soft palate and tonsils / A. Guryleva, A. Machikhin, V. Svistushkin [et al.] // 2022 International Conference on Information, Control, and Communication Technologies (ICCT). – 2022. – P. 1–3.

120. Mometasone furoate in the treatment of mild, moderate, or severe persistent allergic rhinitis: a non-inferiority study (PUMA) / M. A. Antila, F. M. Castro, F. Sano [et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol*. – 2016. – Vol. 82. – № 5. – P. 580–588.

121. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review / D. Passali, M. C. Spinosi, A. Crisanti [et al.] // *Multidiscip Respir Med*. – 2016. – Vol. 11. – P. 18.

122. Mometasone furoate nasal spray in Italian children with seasonal allergic rhinitis: a comprehensive assessment / C. Indolfi, G. Dinardo, G. R. Umato [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2022. – Vol. 50. – № 5. – P. 61–67.

123. Naphazoline – naphazoline hydrochloride solution/drops, 2021. США : база данных. URL: <https://fda.report/DailyMed/eee62a16-5d68-4639-8aеc-63189f3afe60> (дата обращения: 08.04.2026).

124. Nasal breathing: a neglected factor in metabolic regulation? / F. A. de Sousa, J. T. Correia, M. G. Ferreira [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2025. – Vol. 282. – № 2. – P. 869–879.

125. Nasal cytology in radiofrequency turbinate volume reduction / G. Pecorari, G. Riva, C. Bartoli [et al.] // *ORL*. – 2021. – Vol. 83. – № 4. – P. 252–257.

126. Nasal decongestant and chronic headache: a case of naphazoline overuse headache? / C. Di

Lorenzo, G. Coppola, V. La Salvia [et al.] // F1000Res. – 2013 Nov 11. – Vol. 2. – P. 237.

127. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold / L. Deckx, A. I. De Sutter, L. Guo [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 10. – № 10. – P. CD009612.

128. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / P. W. Hellings, L. Klimek, C. Cingi [et al.] // Allergy. – 2017. – Vol. 72. – № 11. – P. 1657–1665.

129. Nose-to-brain delivery of therapeutic peptides as nasal aerosols / W. Alabsi, B. B. Eedara, D. Encinas-Basurto [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14. – № 9. – P. 1870.

130. Okano, M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis / M. Okano // Clin Exp Immunol. – 2009 Nov. – Vol. 158. – № 2. – P. 164–173.

131. Phenotypes of chronic rhinosinusitis / S. H. Cho, D.L. Hamilos, D.H. Han, T. M. Laidlaw // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2020. – Vol. 8. – № 5. – P. 1505–1511.

132. Pinargote, P. ACE inhibitors: upper respiratory symptoms / P. Pinargote, D. Guillen, J. C. Guarderas // BMJ Case Rep. – 2014. – Vol. 2014. – P. bcr2014205462.

133. PubChem. Dexpanthenol, 2019. США: база данных. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131204> (дата обращения: 06.04.2025).

134. Quality of life after radio frequency ablation turbinate reduction (RFATR) among patients with rhinitis medicamentosa & withdrawal from decongestant topical spray abuse / N. N. Carmel Neiderman, I. Caspi, N. Eisenberg [et al.] // Am J Otolaryngol. – 2023. – Vol. 44. – № 4.

135. Ramey, J. T. Rhinitis medicamentosa / J. T. Ramey, E. Bailen, R. F. Lockey // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2006. – Vol. 16. – № 3. – P. 148–155.

136. Randomized clinical trial to evaluate mometasone lavage vs spray for patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps who have not undergone sinus surgery / P. Jiramongkolchai, A. Peterson, D. Kallogjeri [et al.] // Int Forum Allergy Rhinol. – 2020 Aug. – Vol. 10. – № 8. – P. 936–943.

137. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel / G. Mortuaire, L. de Gabory, M. François [et al.] // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. – 2013. – Vol. 130. – № 3. – P. 137–144.

138. Remote photoplethysmography for assessment of oral mucosa: clinical and preclinical optical diagnostics II 2019 / U. Rubins, Z. Marcinkevics, R. A. Muckle [et al.] // Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II – 2019. – Vol. EB101.

139. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic study / M. Talaat, A. Belal, T. Aziz [et al.] // J Laryngol Otol. – 1981. – Vol. 95. – № 2. – P. 125–131.

140. Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestant abuse / P. P. Caffier, K. Frieler, H. Scherer [et al.] // American Journal of Rhinology. – 2008. – Vol. 22. – № 4. – P. 433–439.

141. Sastre, J. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids / J. Sastre, R. Mosges // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 22. – № 1. – P. 1–12.
142. Skin photoplethysmography — a review / A. A. R. Kamal, J.B. Harness, G. Irving, A.J. Mearns // *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* – 1989. – Vol. 28. – № 4. – P. 257–269.
143. Spada, F. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids / F. Spada, T. M. Barnes, K. A. Greive // *Australas J Dermatol.* – 2018 Aug. – Vol. 59. – № 3. – P. e168–e174.
144. Stojanović, L. Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies / L. Stojanović, N. Majdić // *J Cosmet Dermatol.* – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 436–443.
145. SV Manjunatha Rao. Radiofrequency turbinoplasty in imidazoline-induced rhinitis medicamentosa // *Clinical Rhinology: An International Journal.* – 2017.
146. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children / A. Chohan, A. Lal, K. Chohan [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 79. – № 10. – P. 1599–1608.
147. Systemic adverse events associated with locally administered corticosteroids / F. De Vleeschhauwer, K. Casteels, I. Hoffman [et al.] // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11. – № 8. – P. 951.
148. The effects of the stem cell on ciliary regeneration of injured rabbit sinonasal epithelium / A. Kavuzlu, E. Tatar, T. Karagöz [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 274. – № 8. – P. 3057–3064.
149. The nose as a route for therapy: part 1. pharmacotherapy / C. Cingi, N. Bayar Muluk, D. I. Mitsias [et al.] // *Front Allergy.* – 2021. – Vol. 2.
150. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study / K. S. Avdeeva, W. J. Fokkens, Ch. L. Segboer, S. Reitsma // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77. – № 7. – P. 2163–2174.
151. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / W. W. Stevens, E. Jerschow, A. P. Baptist [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021 Mar. – Vol. 147. – № 3. – P. 827–844.
152. The superiority of Dexpanthenol or Vaseline as excipient in nasal formulations / O. Necati Develioglu, M. Dilber, N. Bayar Muluk [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2022. – Vol. 26. – № 2 – Suppl. – P. 124–133.
153. Topical use of dexpanthenol in skin disorders / F. Ebner, A. Heller, F. Rippke, I. Tausch // *Am J Clin Dermatol.* – 2002. – Vol. 3. – № 6. – P. 427–433.

154. Treatment of allergic rhinitis during and outside the pollen season using mobile technology. A MASK study / A. Bédard, X. Basagaña, J. M. Anto [et al.] // Clin Transl Allergy. – 2020 Dec 9. – Vol. 10. – № 1. – P. 62.
155. Turkish guideline for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (ART) / M. C. Ecevit, M. Özcan, I. Haberal Can [et al.] // Turk Arch Otorhinolaryngol. – 2021 May. – Vol. 59. – Suppl 1. – P. 1–157.
156. Use of intraoperative frontal sinus mometasone-eluting stents decreased interleukin 5 and interleukin 13 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / A. L. Schneider, S. D. Racette, A. K. Kang [et al.] // Int Forum Allergy Rhinol. – 2022 Nov. – Vol. 12. – № 11. – P. 1330–1339.
157. Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study / A. Tas, R. Yagiz, O. Yalcin [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2005 Apr. – Vol. 132. – № 4. – P. 608–612.
158. Variants of rhinitis medicamentosa treatment: a systematic review / X. Yang, K. Ereemeeva, V. Svistushkin [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2025. – P. 1–10.
159. Vitezic, D. Erectile dysfunction: oral pharmacotherapy options / D. Vitezic, J. M. Pelcic // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 40. – № 9. – P. 393–403.
160. Wahid, N. W. B. Rhinitis medicamentosa / N. W. B. Wahid, C. Shermetaro // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
161. Wang, J. Q. Studies of rhinitis medicamentosa / J. Q. Wang, G. X. Bu // Chin Med J (Engl). – 1991. – Vol. 104. – № 1. – P. 60–63.
162. Wang, Y. N. Experimental study on nasal mucosa injury and repair induced by nasal decongestants in guinea pigs / Y. N. Wang, H. T. Wang // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 53. – № 6. – P. 432–439.
163. Wang, Y. N. Research progress on rhinitis medicamentosa / Y. N. Wang, Z. L. Luan, H. T. Wang // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2017. – Vol. 52. – № 11. – P. 872–875.
164. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution / M. Savouré, J. Bousquet, J. J. K. Jaakkola [et al.] // Clin Transl Allergy. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. e12130.