



Кислотонеустойчивость макролидов: клиническое значение и пути коррекции

Сереброва С.Ю.^{1,2}, Прокофьев А.Б.^{1,2}, Есакова Е.Ю.^{1,2}, Комиссаренко И.А.³, Журавлева М.В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Петровский б-р, д.8, стр. 2, Москва, 127051, Россия)

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д.4, г. Москва, 127006, Россия)

Для цитирования: Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Есакова Е.Ю., Комиссаренко И.А., Журавлева М.В. Кислотонеустойчивость макролидов: клиническое значение и пути коррекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(7): 88–98 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-88-98

✉ Для переписки: Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Сереброва Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Светлана Юрьевна serebrova@expmed.ru
Есакова Елена Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., профессор, начальник Научного отдела клинической фармакологии; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., заместитель начальника Научного отдела клинической фармакологии; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

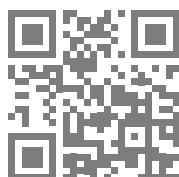
Резюме

Цель: привлечь внимание гастроэнтерологов к высокой интенсивности внутрижелудочной кислотопродукции как фактору, который может снизить клиническую эффективность антибиотиков – макролидов, назначаемых как для эрадикации *H. pylori*, так и по другим показаниям.

Материалы и методы: Выполнен обзор опубликованных данных с общей информацией о макролидах, сведений об их сравнительной кислотоустойчивости, методах защиты действующих веществ от влияния кислой среды желудка и причинах неудачи этой защиты.

Результаты: Среди широко используемых макролидов наиболее кислотоустойчив рокситромицин. Эритромицин, редко назначаемый как прокинетик, производится в лекарственных формах с кишечнорастворимыми оболочками. Кларитромицин, имеющий средние показатели кислотоустойчивости, при эрадикации *H. pylori* назначается с ИПП. Известно, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину, обусловленная, в основном, наличием нуклеотидных замен в области связывания макролидных антибиотиков в молекуле 23S, в ряде регионов мира достигла 28,9%. Некоторые исследователи обратили внимание, что интенсивность антисекреторного эффекта ИПП зависит от индивидуальных особенностей метаболизма пациента с помощью CYP2C19. По нашим данным, кларитромицин может частично разрушаться в кислой среде в случае, если применяется совместно с ИПП в лекарственных формах с некачественными кишечнорастворимыми оболочками, способными разрушаться в условиях выполненного правила Белла или под действием патологического дуоденогастрального рефлюкса. Этот фактор продемонстрирован экспериментальными данными.

EDN: IRNANH



Заключение. Современная клиническая практика не учитывает взаимосвязь химико-фармацевтических особенностей макролидов и применяемых совместно с ними лекарственных препаратов, с их клинической эффективностью, а именно:

1. При назначении макролидов в лекарственных формах для приема внутрь следует учитывать их сравнительную кислотонеустойчивость и вероятное наличие у пациентов состояний, связанных с высокой интенсивностью внутрижелудочной кислотопродукции;
2. Неэффективность эрадикации *H. pylori* при применении тройной терапии с кларитромицином может быть связана не только с резистентностью возбудителя к макролиду, но и с нестабильностью в кислой среде кишечнорастворимых форм одновременно назначаемых ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: макролиды, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, кислотонеустойчивость, кишечнорастворимые оболочки, кишечнорастворимые полимеры, эрадикация *Helicobacter pylori*, резистентность, псевдорезистентность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056–00026–24–00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200076–2).

Acid intolerance of macrolides: clinical significance and ways of correction

S.Yu. Serebrova^{1,2}, A.B. Prokofiev^{1,2}, E.Yu. Esakova^{1,2}, I.A. Komissarenko³, M.V. Zhuravleva^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of the Russian Federation (SCEEMP), (8/2, Petrovsky Boulevard, Moscow 127051, Russia)

² Sechenov University, (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

³ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

For citation: Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Esakova E.Yu., Komissarenko I.A., Zhuravleva M.V. Acid intolerance of macrolides: clinical significance and ways of correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(7): 88–98. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-88-98

✉ Corresponding author: Svetlana Yu. Serebrova, Doctor of Medical Science, Chief Scientific Researcher; Professor of Department of clinical pharmacology and propaedeutics; ORCID: 0000–0002–7163–7119

Svetlana Yu. Serebrova Svetlana Yu. Serebrova, Doctor of Medical Science, professor, Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology; Professor of Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases

Elena Yu. Esakova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology; Assistant Professor of Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases; ORCID: 0000–0003–1972–4386

Irina A. Komissarenko, MD, professor of the department of polyclinic therapy

Marina V. Zhuravleva, Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology; Professor of Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases; ORCID: 0000–0002–9198–8661

Summary

Purpose of the study. To draw the attention of gastroenterologists to the high intensity of intragastric acid production as a factor that can reduce the clinical effectiveness of macrolide antibiotics prescribed both for the eradication of *H. pylori* and for other indications.

Materials and methods. A review of published data was performed with general information on macrolides, information on their comparative acid resistance, methods of protecting active substances from the effects of the acidic environment of the stomach and the reasons for the failure of this protection.

Results of the study. Among the widely used macrolides, roxithromycin is the most acid-resistant. Erythromycin, rarely prescribed as a prokinetic, is produced in dosage forms with enteric coatings. Clarithromycin, which has average acid resistance, is prescribed with PPIs for the eradication of *H. pylori*. It is known that the resistance of *H. pylori* to clarithromycin, caused mainly by the presence of nucleotide substitutions in the binding region of macrolide antibiotics in the 23S molecule, has reached 28.9% in some regions of the world. Some researchers have noted that the intensity of the antisecretory effect of PPIs depends on the individual characteristics of the patient's metabolism using CYP2C19. According to our data, clarithromycin may be partially destroyed in an acidic environment if it is used together with PPIs in dosage forms with poor-quality enteric coatings that can be destroyed under conditions of fulfilled Bell's rule or under the influence of pathological duodenogastric reflux. This factor has been demonstrated by experimental data.

Conclusion. Current clinical practice does not take into account the relationship between the chemical and pharmaceutical properties of macrolides and the drugs used together with them, with their clinical efficacy, namely:

1. When prescribing macrolides in oral dosage forms, their comparative acid instability and the likely presence of conditions in patients associated with high intensity of intragastric acid production should be taken into account;
2. The ineffectiveness of *H. pylori* eradication when using triple therapy with clarithromycin may be associated not only with the resistance of the pathogen to the macrolide, but also with instability in the acidic environment of enteric-coated forms of simultaneously prescribed proton pump inhibitors.

Keywords: macrolides, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, acid intolerance, enteric coatings, enteric polymers, *Helicobacter pylori* eradication, resistance, pseudoresistance

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors declared no conflicts of interest. This study was conducted by the Federal State Budgetary Institution Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, the Ministry of Health, Russian Federation part of the applied research funded under State Assignment No. 056–00001–25–00 (R&D Registry No. 124022200076–2).

Введение

Гастроэнтерологическая практика в ряде случаев предполагает применение антибактериальных препаратов при лечении заболеваний, обладающих многофакторным патогенезом. Это обстоятельство, а также бактериальная резистентность, полиморбидность пациентов, обращающихся к узкопрофильным специалистам, и наличие клинически значимых нежелательных лекарственных явлений

у антибактериальных препаратов из лекарственного арсенала гастроэнтеролога формируют необходимость в повышении его информированности в областях знаний, изучающих перечисленные явления. Пожалуй, одним из наиболее востребованных на сегодняшний день в гастроэнтэрологии антибактериальным препаратом является антибиотик из группы макролидов кларитромицин.

Антибиотики – макролиды и их стабильность в кислой среде желудка

Вещества макролидной структуры достаточно распространены в окружающей среде, многие из них являются природными токсинами [1]. Антибиотики – макролиды впервые появились в середине XX века. Их разработка стала ответом на растущую потребность в новых антибактериальных средствах, способных бороться с инфекциями, вызванными устойчивыми к пенициллину микроорганизмами. Более того, появилась необходимость в антибиотиках без перекрестной аллергии с бета-лактамными, а также расширения спектра действия за счет нечувствительных к пенициллину микроорганизмов [2].

Современных классификаций макролидных антибиотиков несколько; наиболее популярная из них основана на химической структуре, в частности, на количестве атомов в макроциклическом лактонном кольце. Макролиды реже различают по поколениям и спектру активности. Классификация по количеству атомов в лактонном кольце делит макролиды на 14-членные, в ряду которых имеются природные (эритромицин) и полусинтетические (кларитромицин, рокситромицин, диритромицин) препараты.

Макроциклическое кольцо природного эритромицина нестабильно в кислой среде, поэтому при попадании в желудок это соединение превращается в ангидроэритромицин в результате внутримолекулярной реакции дегидратации. При этом теряется его антибактериальная активность

и появляется способность вызывать тошноту. Попытки стабилизации макроциклического кольца привели к открытию кислотоустойчивых макролидных антибиотиков второго поколения, в частности 14-членных кларитромицина и рокситромицина, а также 15-членного азитромицина. Кларитромицин (6-О-метилэрбитромицин) отличается от эритромицина наличием метоксильной группы вместо гидроксильной в положении C6. Азитромицин является единственным на сегодняшний день представителем группы 15-членных макролидов (азалидов), макроциклическое кольцо которого включает метилзамещенный атом азота в положении 9a. Вследствие особенностей химической структуры метаболизм азитромицина протекает иначе, чем эритромицина и кларитромицина [3].

16-членные макролиды сейчас остаются в тени более известных 14-и 15-членных макролидов и чаще используются в ветеринарии. К числу 16-членных макролидов, одобренных для клинического применения или использования в ветеринарии, относятся антибактериальные средства природного происхождения джозамицин, спирамицин, мидекамицин и тилозин, а также полуисинтетические препараты миокамицина, рокитамицина, тилмикозина и тилдипирозина. Кроме того, природными 16-членными макролидами являются соединения с атипичной биологической активностью, например, авермектин B1a, выделенный

из образца почвы в институте Китасато. В отличие от типичных макролактонов, авермектин B1a обладает антипаразитарной и инсектицидной активностью, но не является эффективным антибактериальным средством. Помимо размера лактонного кольца, макролиды отличаются друг от друга углеводными остатками (дисахаридными или моносахаридными), присоединенным к лактонному кольцу [3].

Менее часто используемая классификация по поколениям относит к первой генерации препараты природного происхождения (14-членные эритромицин, олеандомицин, 16-членный тилозин и ряд неиспользуемых в настоящее время препаратов), ко второй генерации – кларитромицин, рокситромицин и азитромицин, по сравнению с эритромицином более эффективные в отношении ряда грам-негативных патогенов, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Helicobacter pylori*, а также *Toxoplasma gondii*. Третье поколение носит название «кетолиды» и включает телитромицин (ограничен в применении из-за токсичности), солитромицин и др. Кетолиды были разработаны в связи с растущим количеством случаев резистентности к макролидам. Кетолиды названы в соответствии с наличием 3-кетогруппы в лактонном кольце, которая заменяет 1-клавинозу, присутствующую в эритромицине; есть также некоторые структурные различия с представителями более ранних поколений. В целом, кетолиды обладают более мощным ингибиторным эффектом при более низких концентрациях, а в отношении ряда патогенных микроорганизмов они демонстрируют бактерицидный эффект. Применение кетолидов эффективно, например, против пенициллин- и макролид-резистентных *Streptococcus pneumoniae* [4].

Макролиды разрабатывались как альтернатива пенициллину для пациентов с аллергическими реакциями на бета-лактамные антибиотики или при наличии резистентности у *Staphylococcus aureus*. При уточнении спектра их антибактериальной активности и расширения перечня представителей фармакологической группы расширялись показания для их медицинского применения. Так, макролиды стали востребованными антимикробными препаратами при остром бронхите и пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, инфекциях ЛОР-органов (Острый средний отит, синусит, тонзиллит), дифтерии, инфекциях кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез, рожистое воспаление). С появлением новых макролидов (например, азитромицина, кларитромицина) и изучением их свойств спектр показаний значительно расширился. Современные макролиды применяются для лечения следующих групп заболеваний:

1. Инфекции дыхательных путей: внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, острый бронхит, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), коклюш;

2. Инфекции ЛОР-органов: острый средний отит (у детей и взрослых), острый синусит, фарингит и тонзиллит;
3. Инфекции кожи и мягких тканей (например, фолликулит, угревая болезнь и т.д.);
4. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): хламидиоз, гонорея (в комбинации с другими антибиотиками), сифилис (при невозможности назначения препаратов пенициллина);
5. Некоторые желудочно-кишечные инфекции: инфекция, вызванная *H. pylori*, кампилобактериоз, а также шигеллезы, сальмонеллезы (при непереносимости других антибиотиков);
6. Другие инфекции: легионеллез, микоплазменные, хламидийные инфекции; Болезнь Лайма, токсоплазмоз;
7. Профилактика острой ревматической лихорадки, различных инфекций у пациентов с иммунодефицитом*

Макролиды – это группа антибиотиков, которые как правило хорошо переносятся, но на фоне их применения могут возникать различные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в виде тошноты, рвоты, диареи, болей в животе, метеоризма, дисбионаза кишечника, аллергических реакций, кожного зуда, повышения уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), холестатической желтухи (на фоне применения эритромицина), головной боли, головокружения, изменений вкусовых ощущений. Редко могут возникать проявления кардиотоксичности (удлинение интервала QT на ЭКГ, что может привести к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт»), ототоксичности, псевдомембранных колита, гепатотоксичности (острый гепатит), а также нейтропения или тромбоцитопения, миастенический синдром (обострение миастении гравис).

Макролиды могут вступать во многочисленные лекарственные взаимодействия с другими препаратами, наиболее важные из которых будут рассмотрены далее.

Здесь пытливый читатель-гастроэнтеролог может задаться вопросом, для чего здесь приводятся представленные выше сведения, если в повседневной практике он сталкивается в основном с кларитромицином. Дело в том, что, если режимы дозирования кларитромицина и лекарственные комбинации с ним, применяемые при эрадикации *H. pylori*, описаны достаточно подробно в известных и обновляемых клинических рекомендациях, то «подводные камни» эффективности и безопасности данного макролида в изложении узкопрофильных гастроэнтерологических публикаций представляются не столь очевидными, особенно на фоне полиморбидности у значительной части пациентов. Кроме того, следует упомянуть, что в редких случаях в гастроэнтерологической практике может применяться эритромицин как препарат-прокинетик благодаря его способности активировать рецепторы мотилина. Это может

* Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1,6&page-Size=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=&token=27c20b0c-a9ee-4f8d-a80b-e46989136231>

Таблица 1.
Разброс колебаний величины кислотности у пациентов с отсутствием структурных изменений слизистой оболочки желудка [7]

| № | Локализация точки | Пределы колебаний кислотности, ед. pH | Среднее значение кислотности, ед. pH |
|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | «Озерцо» | 0,9–2,2 | 1,47 ± 0,1 |
| | Свод желудка | 0,9–4,6 | 1,96 ± 0,38 |
| | Тело желудка, задняя стенка | 1,0–1,8 | 1,2 ± 0,1 |
| | Тело желудка, передняя стенка | 0,9–1,4 | 1,1 ± 0,1 |
| | Антральный отдел, малая кривизна | 1,6–7,2 | 4,6 ± 0,4 |
| | Антральный отдел, большая кривизна | 1,3–7,4 | 4,6 ± 0,4 |
| | Луковица двенадцатиперстной кишки, передняя стенка | 5,6–7,9 | 6,5 ± 0,25 |

быть полезно при состояниях, таких как гастропрез или послеоперационная атония ЖК [5].

В гастроэнтерологической практике макролиды применяются менее часто, чем в пульмонологии или ЛОР-практике. В основном, действительно применяется кларитромицин для эрадикации *H. pylori* в составе тройной терапии (имеются схемы, дополнительно включающие препараты висмута, иные антибактериальные средства). Стандартная тройная терапия включает кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг и ингибитор протонной помпы в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол, пантопразол или рабепразол по 20 мг, лансопразол 30 мг); все компоненты схемы назначаются 2 раза в сутки [6].

Азитромицин иногда применяется при инфекциях желудочно-кишечного тракта, вызванных чувствительными микроорганизмами, такими как *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* или *Shigella spp.* Однако использование данного препарата в гастроэнтерологии обычно рассматривается как альтернатива при непереносимости других антибиотиков. В некоторых случаях азитромицин может использоваться для лечения инфекций, связанных с *H. pylori*, если другие схемы неэффективны или противопоказаны**. Применение эритромицина как антибактериального препарата в гастроэнтерологии ограничено из-за наличия более современных, эффективных и безопасных препаратов.

Известно, что все макролиды в той или иной степени кислотонеустойчивы. Считается, что эта проблема касается, в основном, пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, получающих эрадикационную терапию, и решается простым назначением ингибиторов протонной помпы. Такая концепция не выдерживает критики и не учитывает ряд аспектов. Высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции наблюдается не только у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, но и у лиц без структурных изменений слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты анализа объемной базы данных эндоскопической pH-метрии у лиц, не имеющих признаков кислотозависимой патологии слизистой оболочки желудка, представлены в табл. 1.

Таким образом, вероятность высокой интенсивности внутрижелудочной кислотопродукции у пациентов без кислотозависимой патологии высока, и ее следует учитывать при назначении любого антибиотика из группы макролидов.

Известно, что эритромицин, фактически первый антибиотик в группе макролидов, в кислой среде образует ангидроэритромицин, который

1. Не обладает антибактериальным эффектом;
2. Вызывает диспепсические явления (тошноту, рвоту);
3. Гепатотоксичен [8–12].

Кислотонезависимые и кислотозависимые факторы резистентности *H. pylori* к эрадикационной терапии с кларитромицином

Основным фактором отсутствия эрадикации *H. pylori* после применения терапии инфекции с кларитромицином называют развитие резистентности возбудителя к данному макролиду. Метаанализ 2024 года продемонстрировал, что первичная резистентность к кларитромицину (с 2013 по 2023 год) превысила 15% во всех регионах мира, варьируясь от 16,0% [95% доверительный интервал (ДИ): 11,7%–20,8%] в странах Северной и Южной Америки до 28,9% (95%ДИ: 26,6%–31,2%) в странах Азии [13]. Эта резистентность обусловлена в 90% случаев наличием основных нуклеотидных замен в области связывания макролидных антибиотиков в молекуле 23S pRNK

A2142G, A2143G и A2142C; обсуждается значимость в ее развитии точечных мутаций A2115G, G2212A, G2141A, A2144T и T2289C, а также кластера генов HP0605–HP0607, связанного с системой эфлюксных насосов [14]. Другими причинами снижения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину могут быть высокая микробная нагрузка, способности укрываться в слое слизи, персистировать в клетках эпителия желудка и образовывать биопленку.

Биопленки *H. pylori* на слизистой оболочке желудка представляют собой конгломераты живых и мертвых микробных клеток, внеклеточных полимерных молекул, включая связанные с маннозой

** Государственный реестр лекарственных средств. МНН: азитромицин. <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNum=&MnnR=Азитромицин&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%26page-Size=10&token=4d49dd79-b39f-4e47-bc1a-6860ff9098fc&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

протеогликаны и внеклеточную ДНК. Матрица биопленки служит надежным неспецифическим барьером, который защищает сообщество микробов от действия антибиотиков, способствуя горизонтальному переносу генов и сверхэкспрессии механизмов устойчивости. Исследования показали, что образование биопленки *H. pylori* способствует повышению уровней минимальной бактерицидной концентрации амоксициллина, метронидазола, тетрациклина и макролидов, при этом клетки самого *H. pylori* демонстрируют пониженную чувствительность к кларитромицину [15–21].

Со стороны пациента кислотонезависимыми факторами низкой эффективности эрадикационной терапии с включением кларитромицина могут быть низкая приверженность лечению, а также тошнота, рвота, моторные расстройства пищеварительного тракта, которые способны влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, входящих в состав терапевтических схем.

Интенсивность продукции соляной кислоты значимо влияет как на выживаемость, защитные свойства и подвижность *H. pylori*, так и на эффективность эрадикации с применением кислотонеустойчивого кларитромицина. Для повышения чувствительности *H. pylori* к действию антибактериальных препаратов назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП), эффективность которых в ряде случаев подвергается сомнению из-за их способности метаболизироваться с помощью CYP2C19. Активность данного фермента генетически обусловлена; если она высокая, это приводит к снижению системной биодоступности ИПП, соответственно, со снижением их антисекреторного действия. Для достижения более однородного давляющего эффекта в отношении внутрижелудочной кислотопродукции в ряде случаев рекомендуется назначение вонопразана (препарат был недавно зарегистрирован в Российской Федерации), однако, эти рекомендации широкого распространения в клинической практике пока не получили [14].

Практические пути повышения стабильности кларитромицина и других макролидов в кислой среде желудка: достоинства и недостатки

Как решается проблема невысокой стабильности макролидов в желудке? Во-первых, путем разработки и использования более кислотоустойчивых макролидов (кларитромицина, рокситромицина и др.). Во-вторых, изготовлением наиболее кислотонеустойчивых препаратов (эритромицина) в кишечнорастворимых лекарственных формах. В-третьих, макролиды (чаще кларитромицин при эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*) применяют совместно с препаратами – блокаторами внутрижелудочной кислотопродукции (ИПП).

Кишечнорастворимые лекарственные формы, – таблетки либо желатиновые капсулы, содержащие кишечнорастворимые пеллеты, изготавливаются сейчас для 50 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов. Наиболее частыми кишечнорастворимыми полимерами, применяемыми при изготовлении подобных лекарственных форм, являются метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] и гипромеллозы фталат. В случае, когда из лекарственной формы действующее вещество, например, месалазин, должно высвобождаться в толстой кишке, чаще используют метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1]. При производстве отечественных препаратов эритромицина, кроме сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата [1:1], используется ацетилфталилцеллюзоза**.

К сожалению, качество полимерных покрытий кишечнорастворимых лекарственных форм неоднородно и порой оставляет желать лучшего. В чем проблема применения некачественных полимеров и какое отношение это имеет к современным макролидам, производящимся без кишечнорастворимых

покрытий? Вначале рассмотрим свойства кишечнорастворимых лекарственных форм.

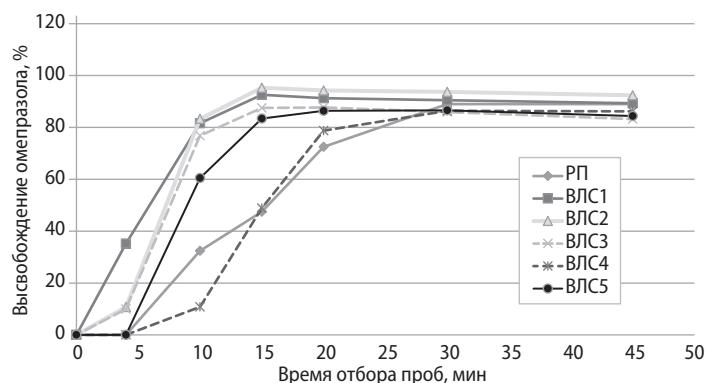
Если кишечнорастворимая лекарственная форма попадает в кислую среду желудка, то действующее вещество из нее должно высвобождаться только в тонкой кишке при практически нейтральных значениях pH. А если пациент принимает ИПП, у него, например, в соответствии с правилом Белла среднесуточные значения pH в желудке должны увеличиваться до 4, и время превышения pH 4 – обязательный критерий сравнительной оценки препаратов ИПП в клинических исследованиях. То есть, при очередном приеме ИПП их кишечнорастворимые лекарственные формы попадают в желудок с умеренно кислыми значениями pH \geq 4, а не сильно кислыми, как в исходе [22]. Так вот, к сожалению, есть кишечнорастворимые препараты, в том числе, сами ИПП, кишечнорастворимые оболочки которых разрушаются в этих условиях. Для кислотонеустойчивых ИПП высвобождение в умеренно кислой среде желудка грозит образованием фармакологически неактивных дериватов (димеров, сульфитов и т.д.) и может проявляться низкой клинической эффективностью.

Еще одно явление может приводить к высвобождению действующих веществ из кишечнорастворимых лекарственных форм в желудке – это рефлюкс или патологический дуоденогастральный рефлюкс, на высоте которого pH поднимается до 7 и выше. Но дело в том, что после рефлюкса pH в желудке падает до сильно кислых значений. И если кислотонеустойчивое действующее вещество высвобождается из кишечнорастворимой лекарственной формы слишком рано, при

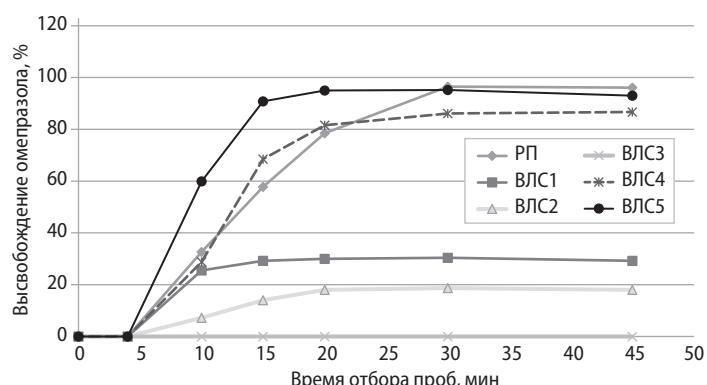
** Государственный реестр лекарственных средств. МНН: эритромицин. <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Эритромицин&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&page-Size=10&token=54149144-4855-462e-8eac-17350dc33ac5&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

Рисунок 1.

Высвобождение омепразола из изучаемых препаратов в среде растворения с pH 6,8 после двухчасовой экспозиции в pH 1,2 [26].

**Рисунок 2.**

Высвобождение омепразола из изучаемых препаратов в среде растворения с pH 6,8 после двухчасовой экспозиции в pH 4,0 [26].



последующем за рефлюксом падении pH оно может образовывать фармакологически неактивные дериваты [23, 24].

Кларитромицин считается более кислотоустойчивым, чем эритромицин; он не производится в кишечнорастворимых лекарственных формах, а в составе эрадикационных схем назначается совместно с ИПП, подавляющими продукцию соляной кислоты и тем самым способствующими повышению стабильности этого макролида в желудке. ИПП в схемах эрадикации *H. pylori* с кларитромицином или без него также создают благоприятные условия для жизни, роста и размножения соответствующего микроорганизма, таким образом увеличивая его чувствительность к антибактериальным препаратам. Всегда ли ИПП выполняют здесь свои функции надлежащим образом?

Кроме перечисленного выше перечня фактов неэффективности ИПП, сделаем следующее

предположение: если через несколько дней курсового применения какого-либо препарата ИПП, когда среднесуточные значения pH в желудке повышаются до 4 и более, кишечнорастворимая оболочка лекарственных форм самого ИПП начинает разрушаться, кислотонеустойчивое действующее вещество будет высвобождаться в умеренно-кислую среду желудка и там образовывать неактивные дериваты (самоиндуцирование высвобождения ИПП в желудке с их последующей деградацией), следовательно,

- антисекреторное действие ИПП может не развиваться;
- в таких условиях нет уверенности в антибактериальном действии кислотонеустойчивого кларитромицина в схемах эрадикации *H. pylori*.

Данное предположение было подтверждено результатами экспериментальных исследований.

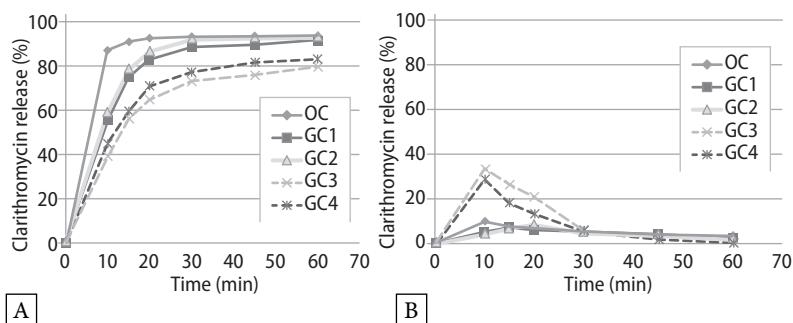
Исследование стабильности препаратов омепразола в кислой среде в фармацевтических моделях воздействия на них фармакологической блокады внутрижелудочной кислотопродукции и патологического дуоденогастрального рефлюкса

Нами проводился *in vitro* – тест высвобождения омепразола в разных средах. На первом этапе после выдерживания в среде с pH 1,2, имитирующей среду желудка при высокой интенсивности кислотопродукции, омепразол переносили в среду с pH 6,8. Действующее вещество из препаратов высвобождалось с разной скоростью, а быстрое высвобождение (через 4 мин.) говорило о том, что омепразол может высвобождаться в желудке на пике патологического дуоденогастрального рефлюкса.

На втором этапе после выдерживания в среде с pH 4, имитирующей среду желудка через несколько дней курсового применения самого омепразола, содержащие данное вещество пеллеты переносили в среду с pH 6,8 и видели значительное падение концентраций препарата вплоть до нуля трех случаях из 6, что свидетельствовало о деградации частично высвободившегося омепразола уже при pH 4 [26]. Результаты данного исследования представлены на рис. 1, 2.

Рисунок 3.

Усредненные профили кинетики растворения оригинального кларитромицина Клацид®, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 500 мг (OC) и четырех воспроизведенных препаратов кларитромицина (дженериков), таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 500 мг (GC1, GC2, GC3, GC4) при pH 4,0 ± 0,05 (A) и pH 1,2 ± 0,05 (B) [28].



Ожидать должного фармакодинамического эффекта от препаратов омепразола ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3 с частично деградирующим в условиях желудка действующим веществом нельзя. Можно ли при этом рассчитывать на стабильность в среде

желудка одновременно назначаемого кларитромицина, если его лекарственная форма не защищена кишечнорастворимыми полимерами, а ингибитор протонной помпы не оказывает надлежащего антисекреторного эффекта?

Исследование стабильности препаратов кларитромицина в кислой среде в фармацевтических моделях успешной и нереализованной фармакологической блокады внутрижелудочной кислотопродукции

Известно, что кларитромицин деградирует при pH < 3 при 37 °C с образованием 5-O-дезоамил-6-O-метилэрритронолид А с потерей кладинозы [27]. Нами был проведен тест сравнительной кинетики растворения таблеток кларитромицина 5 производителей. На первом этапе растворяли кларитромицин в растворе с pH 4, имитирующем среду желудка через несколько дней курсового применения ингибиторов протонной помпы. В раствор вышло больше 80% действующего вещества из всех испытуемых препаратов. На втором этапе растворяли кларитромицин в растворе, имитирующем среду желудка при отсутствии антисекреторного действия омепразола, т.е. с pH 1,2. В такой среде высвобождалось не больше 35% кларитромицина, который при этом быстро деградировал. Кинетика растворения кларитромицина в данном исследовании представлена на рис. 3.

Хотелось бы обратить внимание, что условия для сохранения стабильности кларитромицина в среде желудка формируются только через 5–7 дней курсового применения омепразола. В связи с этим возникает вопрос, не нужно ли начинать применение ИПП за неделю до начала тройной эрадикационной терапии. Но доказательная база для данного предположения и соответствующие указания в клинических рекомендациях на сегодняшнем этапе отсутствуют.

Таким образом, риск неэффективности тройной схемы эрадикации *H. pylori* может быть связан не только с резистентностью возбудителя к кларитромицину, но и с применением ИПП с оболочками, разрушающимися в умеренно кислой среде, что приводит к деградации и омепразола, и кларитромицина в среде желудка. Можно ли в данном случае применять термин «псевдорезистентность» к кларитромицину, – вопрос дискуссионный.

Анализ возможностей оценки и дифференцирования резистентности и псевдорезистентности *H. pylori* к кларитромицину в медицинских организациях

Как можно дифференцировать резистентность и псевдорезистентность к кларитромицину при эрадикации *H. pylori* сегодня? Как обстоят дела с контролем эрадикации в медицинских организациях? Соответствует ли уровень этого контроля рекомендациям Маастрихтского консенсуса? В свое время мы не смогли получить ответы на эти прямо поставленные вопросы сотрудникам различных медицинских организаций. Поэтому свое представление о проблеме мы составили на основании данных за 2017 год о государственных закупках работ, товаров (оборудования и расходных материалов) и услуг, необходимых для диагностики инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации методами, рекомендованными Маастрихтским консенсусом актуального на тот момент пятого пересмотра, на соответствующем портале (<http://zakupki.gov.ru>). Эти данные все еще

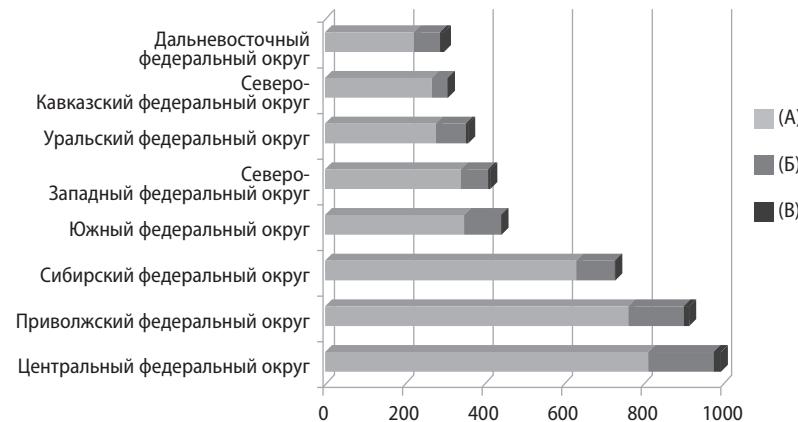
являются актуальными, так как в доступных источниках информации, опубликованных до 2025 года включительно, имеются сведения об уровнях резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в регионах РФ, полученные не позднее 2019 года, а также единственная публикация от о резистентности в 2021 году к фуразолидону у 106 пациентов по всей РФ, его получавших [29–36].

Вероятно, это обусловлено иными и более важными проблемами медицинского и немедицинского характера, которые испытывало наше государство в последние годы.

На рис. 4 представлено количество медицинских организаций в разных федеральных округах, для которых есть сведения о закупках чего-либо только для первичной диагностики инфекции и для контроля эрадикации.

Рисунок 4.

Количество больничных учреждений в федеральных округах Российской Федерации, в данных о закупках которых на официальном сайте ЕИС (<http://zakupki.gov.ru>) за 2017 год товары, работы и услуги для диагностики инфекции *H. pylori* отсутствуют (A); достаточны только для первичной идентификации возбудителя (Б); необходимы и достаточны для первичной идентификации возбудителя и для контроля эрадикации (В) [37].



Исходя из представленного материала видно, что оценить количественно и качественно резистентность или псевдорезистентность возбудителя за 2017 не представлялось возможным, а неэффективность тройной терапии могла быть обусловлена не

только резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, но и иными причинами. Вероятно, в том числе, качеством кишечнорастворимых оболочек ИПП, применяемых совместно с кислотонеустойчивым макролидом.

Сведения о кислотоустойчивости других макролидов

Известно, что наибольшей кислотоустойчивостью среди широко используемых препаратов этой группы обладает рокситромицин [38]. А наиболее часто применяемые азитромицин и кларитромицин, хотя имеют улучшенную кислотоустойчивость по сравнению с эритромицином, подвергаются кислотно-опосредованному химическому превращению путем медленной потери сахара кладинозы

из 14-членного агликонового кольца. И кларитромицин, и азитромицин полностью инактивируются через 1 час при pH=1 при 37,8 °C in vitro, а эритромицин А инактивируется еще быстрее в этих условиях. Однако телитромицин сохраняет полную активность даже после 4 часов инкубации в тех же условиях [39, 40, 41].

Заключение

Современная клиническая практика не учитывает взаимосвязь химико-фармацевтических особенностей макролидов и применяемых совместно с ними лекарственных препаратов, с их клинической эффективностью, а именно:

1. При назначении макролидов в лекарственных формах для приема внутрь следует учитывать их сравнительную кислотонеустойчивость и вероятное наличие у пациентов состояний,

- связанных с высокой интенсивностью внутрижелудочной кислотопродукции;
2. Неэффективность эрадикации *H. pylori* при применении тройной терапии с кларитромицином может быть связана не только с резистентностью возбудителя к макролиду, но и с нестабильностью в кислой среде кишечнорастворимых форм одновременно назначаемых ингибиторов протонной помпы.

Вклад авторов.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом:

С.Ю. Сереброва – концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации;

А.Б. Прокофьев – концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации;

Е.Ю. Есакова – сбор и анализ данных литературы, оформление и редактирование итогового варианта рукописи;

М.В. Журавleva – концепция исследования, анализ данных литературы.

Финансирование:

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056–00026–24–00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200076–2).

Funding:

The authors declared no conflicts of interest. This study was conducted by the Federal State Budgetary Institution Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, the Ministry of Health, Russian Federation part of the applied research funded under State Assignment No. 056–00001–25–00 (R&D Registry No. 124022200076–2).

Литература | References

1. Lenz K.D., Klosterman K.E., Mukundan H., Kubicek-Sutherland J.Z. Macrolides: From Toxins to Therapeutics. *Toxins* 2021, 13, 347. doi: 10.3390/toxins13050347.
2. Čipčić Paljetak H., Verbanac D., Padovan J. et al. Macrolones are a novel class of macrolide antibiotics active against key resistant respiratory pathogens in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:5337–5348. doi: 10.1128/AAC.00524–16.
3. Skryabina A.A., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z. et al. Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2022;31(4):71–76 (In Russ.) doi: 10.32756/0869–5490–2022–4–71–76.
Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. и др. Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов. Клин фармакол тер. 2022;31(4):71–76. doi: 10.32756/0869–5490–2022–4–71–76.
4. Nor Amdan N.A., Shahrulzamri N.A., Hashim R., Jamil N.M. Understanding the evolution of macrolides resistance: A mini review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 38 (2024) 368–375. doi: 10.1016/j.jgar.2024.07.016.
5. Szczupak M., Jankowska M., Jankowski B. et al. Prokinetic effect of erythromycin in the management of gastroparesis in critically ill patients – our experience and literature review. *Front. Med.* 2024;11:1440992. doi: 10.3389/fmed.2024.1440992.
6. Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M. et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(6):72–93. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–6–72–93.
Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):72–93. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–6–72–93.
7. Sotnikov V.N., Dubinskaya T.K., Volova A.V., Yakovlev G.A. [The Importance of Endoscopic pH-metry in Determining the Acid-Producing Function of the Stomach. A Manual for Physicians]. Moscow: RMAPO. 2005. 35 p. (in Russ.)
Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Волова А.В., Яковлев Г.А. Значение эндоскопической pH-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка. Пособие для врачей. М.: РМАПО. – 2005. – 35c.
8. Cachet T.H., Van den Mooter G., Hauchecorne R., Vinckier C. et al. Decomposition kinetics of erythromycin A in acidic aqueous solutions. *Int. J. Pharm.* 1989, 55, 59–65.
9. Alvarez-Elcoro S., Enzler M.J. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc.* 1999 Jun;74(6):613–34. doi: 10.4065/74.6.613.
10. White R.J. Why use erythromycin? *Thorax.* 1994, 49, 944–945.
11. Katz L., Ashley G.W. Translation and protein synthesis: macrolides. *Chem. Rev.* 2005, 105, 499–528.
12. Fernandes P., Martens E., Pereira D. Nature nurtures the design of new semi-synthetic macrolide antibiotics. *The Journal of Antibiotics.* 2017;70:527–533. doi: 10.1038/ja.2016.137.
13. Yu Y., Xue J., Lin F., Liu D., Zhang W., Ru S., Jiang F. Global Primary Antibiotic Resistance Rate of *Helicobacter pylori* in Recent 10 years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter.* 2024;29: e13103 doi: 10.1111/hel.13103.
14. Rocha G.R., Lemos F.F.B., Silva L.G.O. et al. Overcoming antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection: Current challenges and emerging approaches. *World J Gastroenterol.* 2025; 31(10): 102289 doi: 10.3748/wjg.v31.i10.102289.
15. Attaran B., Falsafi T., Ghorbanmehr N. Effect of biofilm formation by clinical isolates of *Helicobacter pylori* on the efflux-mediated resistance to commonly used antibiotics. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1163–1170. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1163.
16. Yonezawa H., Osaki T., Kamiya S. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int.* 2015;2015:914791. doi: 10.1155/2015/914791.
17. Grande R., Di Giulio M., Bessa L.J. et al. Extracellular DNA in *Helicobacter pylori* biofilm: a backstairs rumour. *J Appl Microbiol.* 2011;110:490–498. doi: 10.1111/j.1365–2672.2010.04911.x.
18. Yang F.L., Hassanbai A.M., Chen H.Y., Huang Z.Y., Lin T.L., Wu S.H., Ho B. Proteomannans in biofilm of *Helicobacter pylori* ATCC 43504. *Helicobacter.* 2011;16:89–98. doi: 10.1111/j.1523–5378.2010.00815.x.
19. Madsen J.S., Burmølle M., Hansen L.H., Sørensen S.J. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65:183–195. doi: 10.1111/j.1574–695X.2012.00960.x.
20. Tshibangu-Kabamba E., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance – from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:613–629. doi: 10.1038/s41575–021–00449-x.
21. Yonezawa H., Osaki T., Hojo F., Kamiya S. Effect of *Helicobacter pylori* biofilm formation on susceptibility to amoxicillin, metronidazole and clarithromycin. *Microb Pathog.* 2019;132:100–108. doi: 10.1016/j.micpath.2019.04.030.
22. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992;51 Suppl 1:59–67. doi: 10.1159/000200917.
23. Fuchs K.H., DeMeester T.R., Hinder R.A., Stein H.J., Barlow A.P., Gupta N.C. Computerized identification of pathologic duodenogastric reflux using 24-hour gastric pH monitoring. *Ann Surg.* 1991 Jan;213(1):13–20. doi: 10.1097/00000658–199101000–00003.
24. Serebrova S. Yu., Prokofiev A.B., Krasnykh L.M. et al. [A method for model-discriminatory assessment of pharmaceutical equivalence of enteric-coated drugs]. Patent for invention RU 2629397 C, August 29, 2017. Application No. 2016103778 dated February 5, 2016. (in Russ.)

- Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Красных Л.М. и др. Способ модельно-дискриминационной оценки фармацевтической эквивалентности лекарственных средств, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Патент на изобретение RU 2629397 С, 29.08.2017. Заявка № 2016103778 от 05.02.2016.
25. Serebrova S. Yu., Kurguzova D.O., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F. et al. Kinetics of omeprazole release from enteric dosage forms of different manufacturers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;57(10):1647–1654. doi: 10.1007/s11094-024-03060-x.
 26. Manani R.O., Abuga K.O., Chepkwony H.K. Pharmaceutical Equivalence of Clarithromycin Oral Dosage Forms Marketed in Nairobi County, Kenya. *Sci Pharm.* 2017 Apr 26;85(2):20. doi: 10.3390/scipharm85020020.
 27. Serebrova S., Kurguzova D., Krasnykh L., Vasilenko G., Drozdov V., Lazareva N. et al. Potential factors of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Drug Metab Pers Ther.* 2022;37(4):383–391. doi: 10.1515/dmpt-2021-0193.
 28. Yurenev G.L. et al. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Ter Arkh. CJSC Consilium Medicum.* 2018;90(8):33–39. (in Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890833–39.
 29. Bordin D.S. et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): N analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Ter Arkh. CJSC Consilium Medicum.* 2018;90(2):35–42. (in Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890235–42.
 30. Bordin D.S. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): How has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Ter Arkh. Consilium Medikum.* 2019;91(2):16–24. (in Russ.)
 31. Bordin D.S. et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Ter Arkh. Consilium Medikum.* 2020;92(2):12–18. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
 32. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian federation: A meta-analysis of studies over the past 10 years. *Ter Arkh. Consilium Medikum.* 2020;92(11):24–30. (in Russ.)
 33. Abdulkhakov S.R. et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: Features of diagnosis and treatment in Kazan. *Ter Arkh. Consilium Medikum.* 2020;92(8):52–59. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000758.
 34. Maev I.V. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: First results. *Ter Arkh. Consilium Medikum.* 2020;92(8):24–28. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000761.